

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1937

N°

THÈSE
POUR LE
DOCTORAT EN MÉDECINE
(DIPLOME D'ÉTAT)

551

PRÉSENTÉE PAR

Andrée ABADIE

Née le 16 Février 1905 au Caire (Egypte)

Interne des Hôpitaux de Paris

Licenciée ès-sciences

Cinélyse et Erythro dialyse

Président de Thèse : M. Maurice VILLARET, Professeur

PARIS
LIBRAIRIE LIPSCHUTZ
4, Place de l'Odéon

1937

CINELYSE ET ERYTHRODIALYSE



Digitized by the Internet Archive
in 2026

ANNÉE 1937

N°

THÈSE
POUR LE
DOCTORAT EN MÉDECINE
(DIPLOME D'ÉTAT)

PRÉSENTÉE PAR

Andrée ABADIE

Née le 16 Février 1905 au Caire (Egypte)

Interne des Hôpitaux de Paris

Licenciée ès-sciences

Cinélyse et Erythro dialyse

Président de Thèse : M. Maurice VILLARET, Professeur

PARIS
LIBRAIRIE LIPSCHUTZ
4, Place de l'Odéon

1937

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIÈRE.
Physiologie	LÉON BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	POLONOVSKI.
Bactériologie	Robert DEBRÉ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie médicale et générale	BAUDOIN.
Pathologie chirurgicale	CHEVASSU.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	HARVIER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LAIGNEL-LAVASTINE.
Pathologie expérimentale et comparée	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	Maurice VILLARET.
Clinique médicale	LOEPER.
	CARNOT.
	CLERC.
	Marcel LABBÉ.
	LEREBoullet.
	NOBÉCOURT.
Hygiène et clinique de la première enfance	H. CLAUDE.
Clinique des maladies des enfants	GOUGEROT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	GUILLAIN.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques ..	LEMIERRE.
Clinique des maladies du système nerveux	CUNÉO.
Clinique des maladies infectieuses	GOSSET.
Clinique chirurgicale	GRÉGOIRE.
	LENORMANT.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	MARION.
	BRINDEAU.
Clinique d'accouchements	COUVELAIRE.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique	MOCQUOT.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGENT.
Clinique de la Tuberculose	BEZANÇON.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte ...	MATHIEU.
Clinique cardiologie	LAUBRY.
	HOVELACQUE.
Professeurs sans chaire	MULON.
	OLIVIER.
	VERNE.



II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

AMELINE Pathologie chirurgicale
 BARIETY Pathologie médicale.
 BÉNARD (H.) . Pathologie médicale.
 BERNARD (E.) . Pathologie médicale.
 BESANÇON (J.) . Hydrologie.
 BOULIN Pathologie médicale.
 BULLIARD Histologie.
 CATHALA Pathologie médicale.
 CHEVALLIER... Pathologie médicale.
 DOGNON Physique.
 FEY Urologie.
 FUNCK Pathologie chirurgicale
 GALLIARD Parasitologie.
 GASTINEL Bactériologie.
 DE GAUDART
 D'ALLAINES. Pathologie chirurgicale.
 GAYET Physiologie.
 DE GENNES ... Pathologie médicale.
 GIROUD Histologie.
 HAGUENAU Pathologie médicale.
 HALPHEN Oto-rhino-laryngologie.
 HAZARD Pharmacologie.
 HUGUENIN Anatomie pathologique.
 JOANNON Hygiène.
 LABBÉ (H.) ... Chimie biologique.
 LACOMME Obstétrique.
 LANTUÉJOUL .. Obstétrique.

MM.

LAROCHE (G.) . Pathologie médicale.
 LELONG Pathologie médicale.
 LEMAIRE Pathologie expérimentale.
 LEVEUF Pathologie chirurgicale.
 Mlle J. LÉVY... Pharmacologie.
 LÉVY-VALENSI . Neurologie et psychiatrie.
 MÉNÉGAUX Pathologie médicale.
 MOLLARET Pathologie chirurgicale
 MOREAU Pathologie médicale.
 MOULONGUET.. Pathologie chirurgicale.
 MOUQUIN Pathologie médicale.
 OBERLING Anatomie pathologique.
 PETIT-
 DUTAILLIS .. Pathologie chirurgicale.
 PIÉDELIEVRE .. Médecine légale.
 PORTES Obstétrique.
 RENARD Ophtalmologie.
 RICHET Physiologie.
 SANNIÉ Chimie biologique.
 SÉNÈQUE Pathologie chirurgicale.
 FROISIER Pathologie expérimentale.
 TURPIN Pathologie médicale.
 VIGNES Obstétrique.
 WILMOTH Pathologie chirurgicale.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.

ALGLAVE Pathologie chirurgicale.
 BUSQUET Pharmacologie.
 CHAILLEY-BERT Physiologie.

MM.

LEROUX Anatomie pathologique.
 NEVEU-LEMAIRE Parasitologie.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent

MM.

ALAJOUANINE .	}	Clinique médicale.
AUBERTIN		
BRULÉ		
CHABROL		
CHIRAY.....		
DONZELOT ...		
DUVOIR		
LIAN		
PASTEUR-VAL-		
LERY-RADOT .		
SÉZARY		

MM.

BASSET	}	Clinique chirurgicale.
BROCQ		
CADENAT		
GATELLIER ...		
HEITZ-BOYER .		
MOURE		
QUENU		
SCHWARTZ ...		
VELTER		

MM.

ECALLE.....	}	Clinique obstétricale.
LE LORIER ...		
LÉVY-SOLAL ..		
METZGER		

V. — CHARGÉS DE COURS

MM.

CHAILLEY-BERT, agrégé ..	Education physique.
LEDoux-LEBARD	Radiologie clinique.
PHILIBERT, agrégé	Microbiologie.
RUPPE	Stomatologie.
WEIL-HALLÉ	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MONSIEUR le PROFESSEUR M. VILLARET

Médecin de l'Hôpital Necker

Professeur d'Hydrologie et de

Climatologie Thérapeutiques

Membre de l'Académie de Médecine

qui m'a donné l'idée de ces recherches, et qui a bien voulu me faire l'honneur d'accepter la présidence de cette thèse. En témoignage de vive gratitude.

A MONSIEUR le PROFESSEUR AGRÉGÉ H. BENARD

Médecin de l'Hôtel-Dieu

*qui m'a guidé avec tant de bien-
veillance dans l'étude de l'érythro-
dialyse ; qu'il veuille trouver ici
l'expression de mon entier dévoue-
ment.*

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ JUSTIN BESAN-
ÇON, Médecin des Hôpitaux

*hommage de profonde reconnais-
sance pour la sympathie qu'il m'a
témoignée et pour l'aide si précieu-
se qu'il m'a apportée dans la réali-
sation technique de la cinelyse.*

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX

A MONSIEUR le DOCTEUR R. A. GUTMANN

Consultation de médecine de l'Hôtel-Dieu

avec l'expression de mon fidèle attachement.

A MONSIEUR le DOCTEUR P. HALBRON

Médecin de l'Hôtel-Dieu

qui m'a donné si souvent des marques de sa sollicitude, et dont l'enseignement m'a été si précieux au cours de mes années d'hôpital ; en témoignage de mon respectueux attachement.

A MONSIEUR le PROFESSEUR LEVY-SOLAL

Médecin Accoucheur de l'Hôpital St-Antoine

témoignage de respectueux dévouement.

A MONSIEUR le PROFESSEUR AGRÉGÉ LEVY-VALENSI

Médecin de l'Hôtel-Dieu

*qui m'a toujours témoigné tant de
bienveillant intérêt ; hommage de
profond attachement.*

A MONSIEUR le DOCTEUR TZANCK

Médecin de l'Hôpital Saint-Louis

*fidèle reconnaissance pour tout ce
que son enseignement m'a apporté.*

A MONSIEUR le DOCTEUR VURPAS

Médecin Psychiâtre de la Salpêtrière

*dont la sympathie m'a toujours été
si précieuse ; qu'il trouve ici l'ex-
pression de mon affectueux respect.*

A MONSIEUR le DOCTEUR CROUZON
Médecin de la Salpêtrière

A MONSIEUR le PROFESSEUR CUNEO
Chirurgien de l'Hôtel-Dieu
Professeur de clinique chirurgicale

A MONSIEUR le PROFESSEUR HARTMANN
Chirurgien des Hôpitaux
Professeur de clinique chirurgicale

A MONSIEUR le PROFESSEUR VAQUEZ
(*in mémorian.*)

A MES PARENTS

A MES AMIS

CHAPITRE I

INTRODUCTION

L'objet de ce travail est d'étudier l'influence de divers états pathologiques sur le phénomène de l'hémolyse, en employant des méthodes électriques et optiques non encore utilisées à cet effet.

Nous décrirons d'abord ces méthodes, puis, analysant et interprétant les résultats obtenus par leur application à différents syndromes, nous nous attacherons à indiquer toute la portée clinique et physiologique qu'on peut en attendre.

Les méthodes classiques couramment employées pour étudier le comportement hémolytique des hématies sont basées sur l'appréciation colorimétrique des quantités d'hémoglobine sortie des globules rouges sous l'influence d'un agent hémolysant. C'est la

méthode de mesure de la résistance globulaire qui a été décrite par Hamburger puis reprise par de nombreux auteurs : Lopicque, Vaquez, Ribierre, Widal, Abrami, Brulé, May et autres. Son principe consiste à provoquer l'hémolyse par des solutions hypotoniques de concentrations décroissantes, et d'en suivre la progression par des mesures colorimétriques. Les variantes apportées à cette méthode consistent, tant dans les modes de préparation des globules, que dans l'emploi d'agents hémolysants variés.

Or cette mesure qui a pour elle l'avantage d'une technique simple, ne comportant aucun appareillage spécial, n'étudie-t-elle sans doute qu'un seul aspect de l'hémolyse. Et c'est ce qui doit expliquer que plus d'un cas s'est présenté où la clinique, les résultats de la formule sanguine, l'évolution de la maladie, et même l'anatomie pathologique laissaient supposer une fragilité particulière des hématies, alors que la mesure de la résistance globulaire donnait des chiffres normaux. Nous espérons, comme nous inclinons à le croire les quelques observations que nous avons étudiées, que les méthodes que nous proposons en permettant d'apprécier d'autres aspects de l'hémolyse pourront contribuer à déceler des troubles hémolytiques des globules rouges.

Avant d'aborder l'exposé des méthodes que nous avons employées, il nous semble utile de revenir sur la signification même du terme d'hémolyse. L'hémolyse est couramment considérée, surtout par les cliniciens, comme un phénomène irréversible caractérisé par l'apparition d'hémoglobine dans le milieu ambiant. Elle est dite complète quand toute la matière colorante contenue dans les hématies s'est répandue dans ce milieu. Or l'étude plus complète du phénomène décèle le départ d'une partie des sels intraglobulaires avant que les moindres traces d'hémoglobine aient diffusé dans le milieu hémolysant. A première vue il semblerait donc légitime de dire avec les biologistes qu'il y a phénomène d'hémolyse chaque fois qu'un élément constitutif quelconque de l'hématie quitte celle-ci pour pénétrer dans le milieu ambiant. Cependant, la sortie des sels pouvant être considérée, au moins au début, comme un phénomène réversible, il nous paraît plus justifié de désigner par *érythrodialyse* le départ d'un élément dialysable quelconque de l'hématie, ici départ de sels.

Au cours de ce travail nous avons abordé l'analyse du processus hémolytique par deux voies différentes :

1° *Etude de la vitesse d'hémolyse.*

2° *Etude de la sortie des sels.*

1° L'étude de la vitesse d'hémolyse est d'une application rapide et simple ; au lieu d'apprécier seulement les états d'équilibre de l'hémolyse, elle vise à en étudier la cinétique *in vitro* : nous la désignerons par le terme de *cinélyse*.

A ce propos il est en effet intéressant de remarquer que les études modernes des phénomènes physiopathologiques s'orientent de plus en plus vers celles des mécanismes évolutifs, ce qui n'a été rendu possible que par le perfectionnement des moyens d'investigation. Seule cette manière d'aborder le problème peut sans doute nous renseigner sur la marche même du phénomène, et c'est seulement par la connaissance aussi parfaite que possible, en même temps de tous les états intermédiaires que de l'allure évolutive du phénomène, qu'on arrivera peut-être à en pénétrer la nature intime.

2° L'étude de la sortie des sels mesurée par les variations de résistance électrique du milieu ambiant, est de manipulation plus attentive, d'interprétation plus délicate, et vise à étudier un état d'équilibre du phénomène autre que le départ d'hémoglobine.

Comme il l'a été déjà mentionné, la diffusion des sels hors des globules précède en général celle de l'hémoglobine. Mais au cours d'une hémolyse brutale, la sortie de l'hémoglobine et la diffusion des sels pour-

raient paraître simultanées ; aussi nous sommes-nous placés dans des conditions d'hémolyse graduellement progressive, ce qui nous a permis d'observer la partie tout initiale du phénomène et d'en différencier ainsi les étapes successives. C'est d'ailleurs ce début du phénomène compté jusqu'à l'apparition de l'hémoglobine, phase d'érythrolyse proprement dite, qui a été seul l'objet de notre étude.

CHAPITRE II

HISTORIQUE

L'exposé historique que nous abordons 1° au point de vue de l'étude cinétique de l'hémolyse, 2° à celui des différents états d'équilibre correspondant à la sortie des sels intraglobulaires, résume l'application de méthodes employées uniquement à des études physiologiques.

1° ETUDE CINETIQUE

Les premiers travaux sur la cinétique des lyses cellulaires remontent à une trentaine d'années, avec Arrhenius et son école qui tentaient de ramener la plupart des réactions biologiques à des réactions chimiques. C'est de ce point de vue qu'ils ont abordé les phénomènes de bactériolyse et d'hémolyse, les considérant, point caractéristique de leurs études, comme

des réactions monomoléculaires. Ils exprimaient donc la vitesse de destruction cellulaire en fonction du temps t , par l'équation :

$$\frac{dN}{dt} = k (N_0 - N)$$

où N représente le nombre de cellules détruites, N_0 le nombre initial des cellules.

La concentration du lysant libre était donc considérée comme constante pendant toute la durée de la réaction, et les cellules comme des molécules dont la probabilité d'être lysées dépendait de leur chance de rencontre avec les molécules lysantes.

D'autre part, les études expérimentales de ces auteurs les ont conduit au tracé d'une courbe d'hémolyse, en fonction du temps, qui venait confirmer leurs hypothèses théoriques, courbe concave par rapport à l'axe du temps.

Jusqu'en 1919, les résultats de l'école d'Arrhenius faisaient loi, quand un travail purement théorique de Brooks vint les infirmer, montrant que ces théories conduisent à des difficultés insurmontables. En effet, le nœud de la question est de savoir si la bactériolyse et l'hémolyse sont des réactions monomoléculaires, et quelle sera la forme des courbes de pourcen-

tage de destruction cellulaire, en fonction du temps. Si l'hypothèse de réaction monomoléculaire, adoptée d'ailleurs à la suite d'Arrhenius par Madsen, Nyman, Chick, Eijkman était correcte, la courbe correspondrait à l'équation précédente intégrée.

Si, par contre, les cellules présentaient des résistances différentes les unes des autres, la courbe devrait, au début de la lyse, s'incurver en *s* italique, et répondre à la solution des équations suivantes :

$$\frac{dx}{dt} = k (c - x)^n \quad \text{équation fondamentale}$$

$$N = N_0 \int_0^x F(x) dx \quad \text{intégrale de distribution}$$

où *n* est l'ordre de la réaction et *x* la quantité de substance lysante fixée sur les globules rouges à l'instant *t* dans un système hémolytique simple, c'est-à-dire dans un système où l'hémolyse est provoquée par une seule substance.

Or ce point de vue a été expérimentalement confirmé par les travaux de Ponder qui, employant des méthodes d'investigation très sensibles, a pu montrer à l'origine du processus hémolytique une courte période latente, puis une légère incurvation en *S* itali-

que, et enfin une partie concave par rapport à l'axe du temps.

Quant aux méthodes proprement dites, se rapportant à l'étude de la cinétique de l'hémolyse, leur histoire d'ailleurs récente montre qu'on peut les classer en deux groupes :

1° *Méthodes directes*. — déterminant le pourcentage de cellules détruites, soit en comptant le nombre d'hématies restées intactes, soit en dosant l'hémoglobine libérée. Mais ces méthodes, fort peu pratiques, ne peuvent être employées que pour des hémolyses très lentes, en raison de la longueur du temps que leur manipulation nécessite.

2° *Méthodes indirectes opacimétriques*.

a) Dans la plus simple et la plus ancienne d'entre elles, on observe un objet à travers une colonne de suspension globulaire, dont on peut faire varier la hauteur à l'aide d'un plongeur. Dans l'appareil Jacobs (1930) l'objet observé est un filament incandescent.

b) Ponder en 1923 décrivit une méthode plus précise consistant à mesurer l'intensité de la lumière transmise à travers le système hémolytique, à l'aide d'une sorte de photomètre.

c) Un progrès sensible a été réalisé par l'utilisation d'une cellule photoélectrique à sélénium (rapport de

Mellanby au Congrès de la Physiological Society, London 1925). L'inconvénient de l'emploi de sélénium réside dans la « fatigue photoélectrique » de ce corps. Aussi, pour obvier à cet inconvénient, et perfectionner l'appareil, Ponder a-t-il utilisé un éclairage intermittent, et substitué à la cellule à sélénium une cellule à potassium (Ponder et Yeayer 1930).

Quelle que soit la méthode employée, on arrive à partir des mesures obtenues à tracer des courbes de durées d'hémolyse complète en fonction des dilutions du lysant (le lysant employé était la saponine); courbes dont on peut tirer les constantes nécessaires à l'établissement des équations fondamentales.

2° ETUDE ELECTRIQUE

Quant à l'étude électrique de l'hémolyse, la méthode de mesure des conductibilités a été utilisée par quelques auteurs dès la fin du siècle dernier, en vue de préciser les différents processus physico-chimiques relatifs à la perméabilité des éléments figurés du sang. Parmi ces auteurs, on peut citer : Max Oker Blum, Tangl et Bugarszky, Roth, Kœppe.

Mais nous ferons spécialement mention des travaux de Stewarts, Henri et Calugareanu, qui ont différen-

cié la sortie des sels intraglobulaires de celle de l'hémoglobine. Ces auteurs ont constaté que dans les solutions hypotoniques de saccharose, les hématies commencent à perdre une partie de leurs sels avant de perdre leur hémoglobine ; et que même dans des solutions hypotoniques de saccharose, les hématies notable de sels, suivie au bout d'un certain temps de la diffusion de l'hémoglobine (Calugareanu et Henri). La méthode employée a été celle de Kohlrauch.

Il est important de noter que ces auteurs n'ont pas employé d'agents hémolysants autres que des solutions hypotoniques de sucre.

De cet aperçu historique, il résulte que l'étude de la cinétique de l'hémolyse, et de la sortie des sels intraglobulaires n'a été faite que du point de vue strictement physiologique. Dans ce travail, nous avons par contre étudié spécialement ces phénomènes du point de vue pathologique.

CHAPITRE III

DESCRIPTION DES TECHNIQUES EMPLOYEES

Nous étudierons successivement les modes de mesure :

1° de la cinélyse ; 2° de l'érythrodialyse.

I. — MESURES DE LA CINELYSE

Le même phénomène est à la base des mesures effectuées au moyen des divers appareils que nous décrirons à savoir : une émulsion de globules rouges, d'abord opaque, devient de plus en plus transparente au fur et à mesure que se poursuit l'hémolyse, pour devenir parfaitement transparente quand celle-ci est complète.

Ce phénomène peut-être étudié au moyen de deux groupes de dispositifs :

L'un d'application très rapide, ne nécessiterait aucun appareillage spécial : il consisterait par exemple à provoquer l'hémolyse dans une cuve à parois parallèles, et à mesurer le temps mis par la suspension globulaire pour arriver à la transparence appréciée à l'œil nu, par exemple par la lecture de caractères imprimés à travers la cuve. On conçoit combien multipliés peuvent être ces dispositifs, mais aussi à cause de la grande place laissée au facteur subjectif, combien imprécises seront les mesures.

L'autre, visant à la précision des mesures et permettant leur enregistrement graphique. C'est le cas des trois appareils que nous avons utilisés et que nous décrirons successivement.

1° *L'hémolytographie ;*

2° *Le photomètre ;*

3° *L'opacimètre photoélectrique.*

1° L'HEMOLYTOGRAPHE.

Construit d'après les indications de MM. Villaret, Justin Besançon et Even, et basé sur le système de Jacobs, est composé des éléments suivants :

a) *Une source lumineuse* constituée par une lampe à filament est rendue monochromatique par un filtre ;

la lumière est réfléchi au moyen d'un prisme sur le fond du dispositif tubulaire.

b) Un dispositif tubulaire. — formé d'un récipient tubulaire contenant le liquide à examiner ; un plongeur conduit la lumière à l'œil et permet d'apprécier la transparence par la perception de l'image du filament.

Le plongeur est formé d'un cylindre de verre transparent dont les parois latérales sont rendues opaques pour éviter l'influence des lumières parasites. Il est doté d'un mouvement vertical réglable au moyen d'une vis. Pour effectuer la mesure et suivre le phénomène, on fait varier l'épaisseur de la colonne liquide traversée par la lumière, en remontant le tube plongeur dès que l'image du filament apparaît. Les déplacements du plongeur sont transmis au système d'enregistrement.

c) Un système d'enregistrement. — formé par un cylindre enregistreur, tourne à une vitesse uniforme grâce à un ensemble poulie-poids. Une aiguille liée au plongeur inscrit horizontalement sur le papier enregistreur les déplacements verticaux du plongeur. Un dispositif simple permet l'arrêt du cylindre enregistreur.

Pour obtenir des mesures comparables, il est important d'opérer dans les mêmes conditions de température et d'intensité lumineuse. On assure la constance de la température par un isolement thermique du système tubulaire. Quant à l'intensité de la source lumineuse, elle est obtenue par le réglage du courant, au moyen d'un rhéostat.

1cm³ de suspension globulaire à étudier est introduit dans le tube récipient. On y ajoute aussi rapidement que possible 10 cm³ d'eau distillée et simultanément on abaisse le plongeur ; l'appareil se met alors automatiquement en marche. Le cylindre plongeur au début de l'expérience se trouve assez près du fond du tube récipient : 8 $\frac{\text{m}}{\text{m}}$. A ce moment, l'opacité du milieu dissimule le filament ; cette opacité diminuant sous l'influence de l'hémolyse, on voit apparaître à un moment donné l'image du filament ; on remonte aussitôt le plongeur jusqu'à la nouvelle disparition de cette image, et on répète cette opération jusqu'à ce que l'on soit arrivé à la surface supérieure de la colonne liquide : à ce moment on a atteint l'hémolyse complète. Cette manipulation se traduit par une courbe en marches d'escalier. La lecture de la courbe permet d'apprécier, d'une part la durée de l'hémolyse complète, et d'autre part l'allure de la cinélyse, qui disons-le par anticipation, présente des variations

notables suivant les sangs pathologiques examinés.

*2° Utilisation du **PHOTOMETRE** de Vernes, Bricque et Yvon pour la mesure de la cinelyse.*

Nous rappellerons seulement que cet appareil mesure des densités optiques et qu'il est utilisé d'ordinaire pour l'analyse quantitative de substances solides et liquides présentant des phénomènes d'absorption ou de diffusion. La mesure est basée sur l'obtention de l'égalité d'éclairement de plages juxtaposées.

Nous ne croyons pas utile de donner ici la description de cet appareil devenu classique, mais seulement l'utilisation que nous en avons faite.

La source lumineuse employée doit être monochromatique : à cet effet on se sert d'une lampe à filaments de Tungstène, dont la lumière est filtrée par un écran coloré Wratten rouge sombre.

Nous introduisons dans la cuve $2/10^e$ de cm^3 de suspension globulaire et 2 cm^3 d'eau bi-distillée, c'est-à-dire une quantité dix fois plus grande d'eau que de suspension globulaire. Lorsque l'hémolyse est complète, nous faisons une lecture qui correspond à une certaine graduation de l'appareil, pour la densité optique mesurée. Le système optique restant ainsi

fixé, on recommence l'expérience dans les mêmes conditions, mais en introduisant l'eau on met simultanément en marche un chronomètre à secondes, qu'on arrête au moment où apparaît l'égalité d'éclairement des plages juxtaposées. Cette mesure nous donne ainsi le temps de cinélyse du sang étudié.

Une troisième série de mesures consiste à repérer différents degrés d'hémolyse pour obtenir une *courbe de cinélyse* ; à cet effet, on fixe arbitrairement quelques positions intermédiaires de l'appareil et on mesure de la même façon le temps que met le système hémolytique pour atteindre les valeurs des densités optiques choisies d'avance. On obtient ainsi plusieurs points qui permettent de tracer des courbes d'hémolyse en fonction du temps.

3° *Utilisation de l'OPACIMETRE PHOTO-ELECTRIQUE.*

Cet appareil permet en éliminant tout facteur subjectif d'apprécier directement, avec une très grande sensibilité et beaucoup de précision, la différence d'opacité de 2 milieux. La lumière provenant d'une source lumineuse (blanche ou filtrée par un écran coloré rouge), est divisée en deux faisceaux identiques qui traversent respectivement deux cuves et tombent

à la sortie sur deux cellules photo-électriques. Ces deux cellules sont choisies pour produire des courants opposés dans un même circuit de mesures ; ces courants sont amplifiés par une lampe triode. Quand les liquides examinés ont la même transparence, les deux courants étant égaux et de sens contraire s'annulent, ce que l'on constate par la lecture du milliampèremètre mis en série dans le circuit.

Dans la première cuve, on introduit un système complètement hémolysé, identique à celui dont on s'est servi dans la mesure des densités optiques par le photomètre. Dans la seconde cuve, on introduit la suspension globulaire, et au moment d'ajouter la quantité d'eau nécessaire pour obtenir la même concentration, on met en marche le chronomètre que l'on arrêtera lorsque l'aiguille du milliampèremètre revient au zéro par l'égalisation de transparence des deux cuves.

Pour obtenir une courbe, il suffirait de noter à des intervalles de temps égaux la position de l'aiguille du milliampèremètre, mais il serait aussi possible d'adapter l'appareil à un enregistrement graphique.

NOTA. — Nous avons également effectué quelques mesures de cinélyse à la digitonine : à $2/10^6$ de cm^3 de suspension globulaire, nous ajoutons 2 cm^3 d'une solution de digitonine à 0,0125 % dans du sérum glucosé isotonique (1).

(1) Mais pour plus de commodité, le mot de cinélyse employé seul représente la cinélyse à l'eau.

II. — MESURE DE LA RESISTANCE ELECTRIQUE

Nous avons utilisé la méthode classique de Kohlrauch. Nous en rappellerons brièvement le principe : l'une des branches d'un pont de Wheastone, contient l'électrolyte dont on veut mesurer la résistance R_1 ; l'autre branche contient une résistance sans self R_2 de même ordre de grandeur que R_1 . La troisième et la quatrième branche R_3 et R_4 sont représentées par les deux portions de part et d'autre d'un contact mobile d'un fil. Sur la branche médiane est intercalé un téléphone.

Pour éviter le phénomène de polarisation aux électrodes, on se sert de courant alternatif.

En déplaçant le contact mobile, on trouve un point, ou plutôt une zone étroite de minimum de son ou de silence. A ce moment, on calcule aisément la valeur de R_1 donnée par la relation :

$$R_1 = R_2 \times \frac{R_4}{R_3}$$

Nous nous sommes servis, comme résistance variable d'un boîte de résistance.

Il est nécessaire d'utiliser comme source de courant alternatif une bobine d'induction dont la période correspond à une fréquence musicale avec un minimum d'harmoniques.

D'autre part comme la conductibilité varie avec la température, il faut opérer à température constante : à cet effet, l'électrolyte est placé dans un thermostat pour maintenir la température constante pendant toute la durée de l'expérience ; et la température est notée à chaque série nouvelle de mesures.

PREPARATION DE LA SUSPENSION GLOBULAIRE

Le sang est rendu incoagulable par addition d'une solution au dixième de citrate de soude, à raison de 1 cm³ pour 30 cm³ de sang. Le sang est centrifugé pendant une demi-heure à une vitesse moyenne, toujours la même, dans un hématocrite. Le sérum est ensuite décanté et remplacé par une quantité équivalente de sérum glucosé isotonique à 48 ‰ (ce sérum est préparé fraîchement à chaque nouvelle série d'expériences, avec du glucose chimiquement pur et de l'eau bi-distillée ; il est mis dans des flacons de pyrex).

Pour éliminer autant que possible toute trace de sérum qui pourrait dans certains cas exercer une ac-

tion hémolysante supplémentaire sur les globules, nous avons lavé ces derniers deux fois successives avec du sérum glucosé ; la 1^{re} centrifugation durant 5 minutes, le 2^e, 10 minutes. C'est ce culot globulaire, obtenu après décantation du sérum glucosé surnageant que nous avons employé : à raison de deux parties de résidu globulaire pour huit parties de sérum glucosé, soit une suspension à 20 % pour l'étude de la cinélyse ; pour l'étude des résistances électriques, il nous a été plus commode d'utiliser une suspension à 10 % c'est-à-dire 5 cm³ de résidu globulaire pour 45 de sérum glucosé.

Il est certes très probable que l'emploi de la technique exposée, crée des conditions spécifiques qui doivent entrer en facteur dans les phénomènes étudiés. Il est encore plus probable que les phénomènes étudiés *in vitro* ne peuvent pas rendre fidèlement compte des phénomènes qui se passent *in vivo*. Néanmoins, une telle étude, faite toujours dans des conditions identiques et avec le maximum de précautions pour éliminer autant que possible les causes d'erreur d'expérimentation, donnent des résultats qui, s'ils n'ont pas une valeur absolue, ont du moins l'avantage de permettre d'aborder au point de vue clinique, le comportement *relatif* des différents sangs pathologiques.

VALEUR DES METHODES EMPLOYEES

DISCUSSION

A) ERREURS DUES AUX APPAREILS DE MESURE

Dans l'utilisation de l'hémolytographie, la cause d'erreur principale provient de l'imprécision avec laquelle on peut apprécier la netteté de l'image du filament : cette image, à peine perceptible au début, devenant d'une netteté parfaite à la fin, il est matériellement impossible à l'expérimentateur de choisir toujours le même degré de netteté pour remonter le plongeur au cours de l'expérience et pour l'arrêter à la fin. Dans ces conditions, il est évident que cet appareil ne peut donner des mesures satisfaisantes qu'à un expérimentateur longuement entraîné à s'en servir. Nous sommes arrivés par une série de mesures comparatives à obtenir une précision de l'ordre de 5 % ce qui nous paraît intéressant étant donné la facilité et la rapidité du maniement.

La méthode de mesure des densités optiques par le photomètre, tout en comportant un facteur subjectif qui joue dans l'appréciation de l'égalité d'éclairement des plages lumineuses, permet en fait d'obtenir des mesures d'une précision de 1 à 2 %.

La cellule photoélectrique, éliminant le facteur subjectif, fonctionne avec la précision inhérente à l'appareil lui-même et peut-être réduite à moins de 1 %. Mais on sait que l'emploi des appareils dits objectifs, présente hélas aussi toute une série d'inconvénients, liés pour ainsi dire, à leur trop grande précision et sensibilité : car il arrive trop souvent que l'omission la plus insignifiante d'une précaution quelconque dérègle l'appareil et conduise à des résultats fantaisistes.

Quant aux mesures électriques, il est possible ici, comme dans toutes celles de conductibilité d'obtenir, en prenant les précautions ordinaires, des mesures avec une précision d'environ 1 %.

B) DIFFICULTES DE PRINCIPE

Mais en dehors de ces causes d'erreurs, inhérentes aux appareils, on doit compter avec une difficulté de principe qui fausserait grossièrement les résultats si l'on ne prenait des précautions très spéciales.

En effet, on a déjà constaté (voir la thèse de Calugaréanu) la sortie des sels intraglobulaires dans le milieu extérieur, même si ce milieu est formé d'une solution isotonique, sans adjonction d'aucun agent

hémolysant. Au cours de ce travail, pour nous rendre mieux compte de ce phénomène, nous avons effectué quelques mesures de la résistance électrique du milieu ambiant dans lequel se trouvaient les globules, en prélevant de demi-heure en demi-heure, une quantité égale de suspension ; nous avons éliminé les globules par centrifugation et mesuré la résistance électrique du milieu surnageant. La fig. 1 résume les résultats obtenus.

On peut d'ailleurs noter en passant qu'au bout d'un certain temps, environ 1 heure, et même parfois moins, l'hémoglobine elle-même commence également à pénétrer spontanément dans le milieu ambiant.

Dans ces conditions, en faisant l'étude de l'hémolyse par un agent hémolysant quelconque, on mesurerait la résultante de deux phénomènes provoqués par des causes différentes : à savoir, l'hémolyse par sortie spontanée des sels, et l'hémolyse déterminée par l'agent hémolysant utilisé. Guidés par ces observations, nous avons établi un mode opératoire permettant d'éliminer ce premier phénomène. La suspension globulaire à 10 % que nous avons préparée nous sert à établir des fractions de 5 cm³ chacune, que nous répartissons dans des tubes à centrifuger. L'un d'entre eux nous sert de tube témoin. Dans les autres,

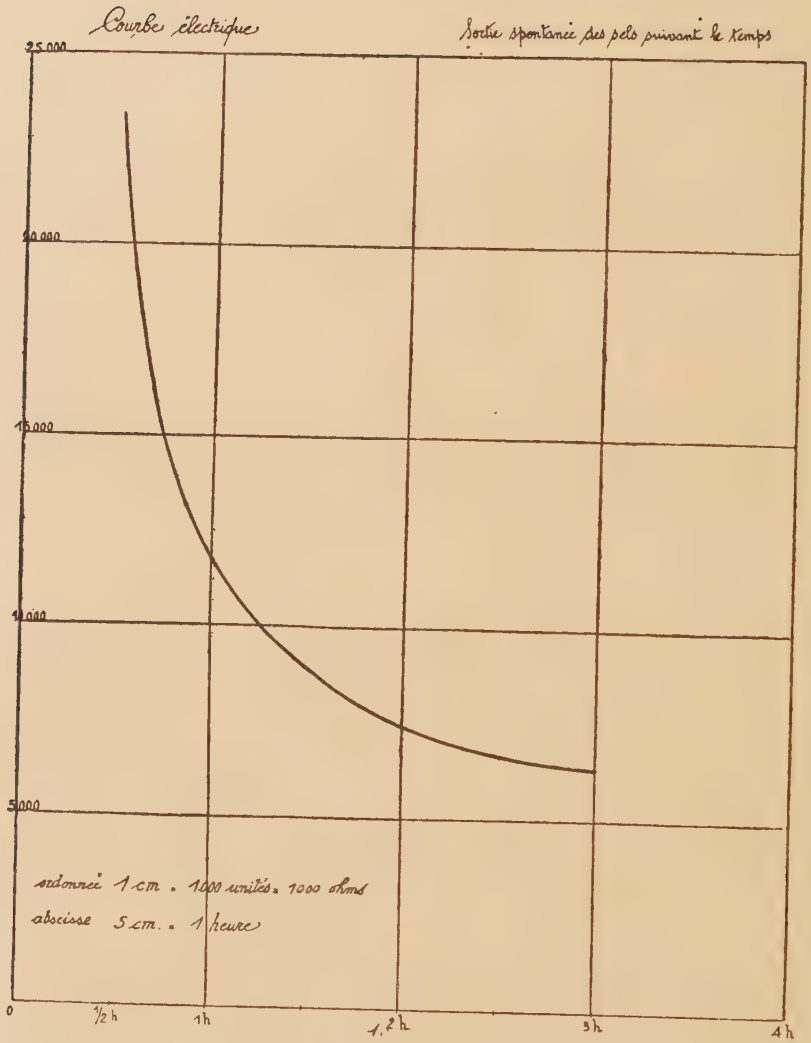


Fig. 1

nous ajoutons des quantités croissantes d'une solution de digitonine à 0.0005 %.

Pour la commodité de l'exposé, nous appellerons *unité de digitonine u*, $1/20^e$ cm³ de cette solution, soit 0 gr. 00000025 de digitonine.

Pour bien mélanger l'ensemble, on retourne plusieurs fois les tubes, et au bout de 10 minutes, on les centrifuge en même temps pendant une dizaine de minutes ; le liquide surnageant de tous les tubes est alors *simultanément* décanté. Ces solutions obtenues, présentent donc leur état d'équilibre atteint en fonction seulement de la concentration de l'agent hémolysant introduit. On mesure ensuite leur résistance électrique respective. La résistance R_0 du tube témoin

nous permet d'établir un rapport seul valable $\frac{R_n}{R_0}$

où R_1 , R_2 , R_n , etc., représentent les résistances des tubes hémolysés.

Nous avons en effet effectué toute une série de mesures qui nous ont permis de nous rendre compte de la constance de ce rapport, aux erreurs d'expériences près, quand nous faisons varier le temps au bout duquel les échantillons étaient prélevés : par exemple pour deux tubes, l'un témoin, et l'autre hémolysé par 20 *u*, le rapport s'est trouvé être le même, avec la même suspension globulaire prélevée au bout

d'une demi-heure, d'une heure et même d'une heure et demie. Nous avons donc bien le droit de considérer qu'au moins dans les premières demi-heures, ce rapport présente une valeur absolue, là où les valeurs directes des résistances électriques sont relatives. Nous croyons avoir ainsi éliminer la cause d'erreur la plus importante, apportée par la sortie spontanée des sels, ainsi que celle provenant des deux lavages successifs des globules, qui certes, enlèvent chacun une certaine quantité de sels aux globules.

D'autre part, nous nous sommes principalement occupés dans ce travail, de la partie initiale du phénomène, celle-là seule qui correspond à la sortie des sels avant que ne sorte l'hémoglobine, c'est-à-dire d'un phénomène d'érythrodialyse. Car nous avons constaté d'une façon générale que la *sortie des sels précède notamment celle de l'hémoglobine*. Il nous a donc paru intéressant d'étudier surtout cette partie du processus qui restait inexplorée par les méthodes colorimétriques jusque là appliquées à l'étude de la résistance globulaire. Néanmoins, à titre d'exemple, nous donnons fig. 2, une courbe d'hémolyse complète étudiée par la méthode électrique.

Cette même difficulté de principe intervient certes pour une part, dans la mesure des temps de cinélyse,

puisque, uniquement pour la commodité de notre étude, nous avons employé la même préparation globulaire que pour l'étude de la résistance électrique : c'est dire que les globules utilisés avaient perdu, pendant leur lavage, une partie de leurs sels. Néanmoins, pour éviter le départ progressif de sels, et surtout pour opérer dans des conditions identiques, nous avons mesuré les temps de cinélyse immédiatement après l'obtention du culot et la préparation de la suspension globulaire.

On pourrait quand même objecter que les différents globules étudiés, étant plus ou moins dialysables quant à leurs sels, les lavages ne leur enlèvent pas des quantités identiques de sels. Cependant l'erreur peut être considérée comme de faible importance, d'une part à cause de la courte durée de contact des globules avec le sérum glucosé (un quart d'heure à vingt minutes environ), d'autre part surtout, en égard aux grandes variations des temps de cinélyse obtenus. De toute façon, nous le répétons encore, une manipulation quelconque des globules, devant certainement changer les propriétés de ceux-ci, on ne peut attribuer de l'importance qu'à l'étude comparative des résultats, et non à leur valeur absolue.

D'ailleurs, nous avons fait quelques mesures sur des globules lavés au sérum physiologique ; nous en don-

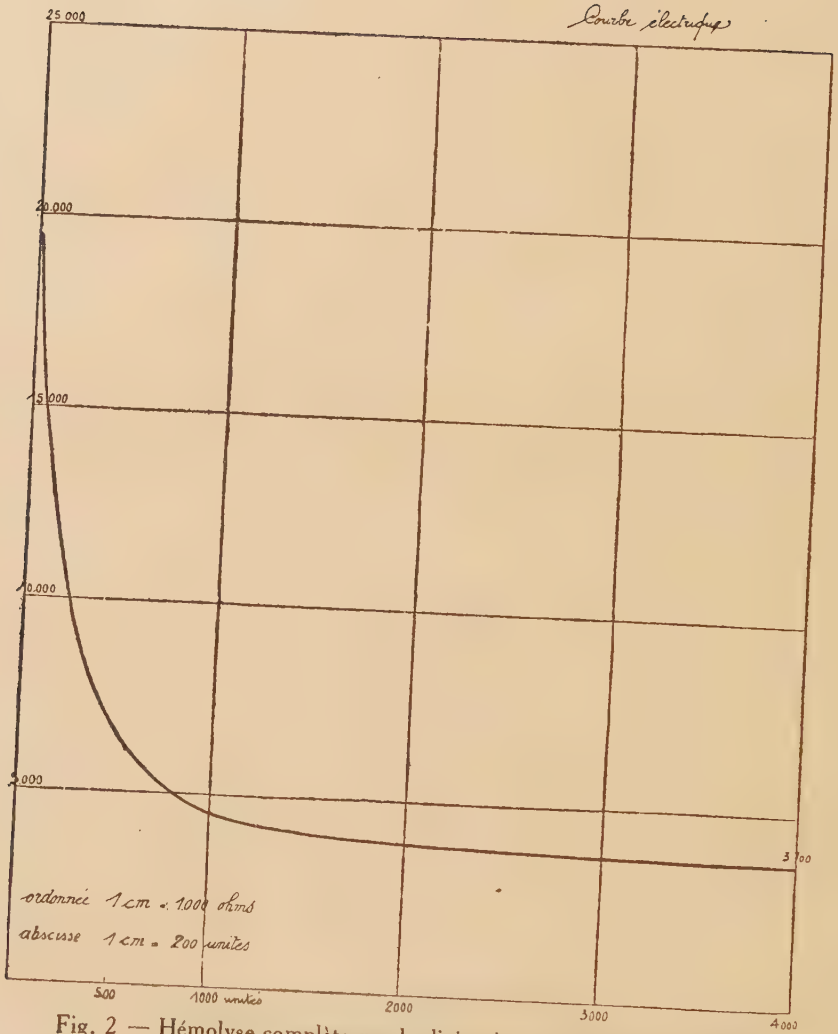


Fig. 2 — Hémolyse complète par la digitonine étudiée par le procédé de mesure des résistances électriques.

nons les résultats : dans l'ensemble, les valeurs obtenues sont plus grandes et ne semblent pas proportionnelles aux précédentes, ce qui prouve une fois de plus que la manière de préparer les globules rentre en facteur spécifique dans le compartiment de ceux-ci.

*
**

En dehors de cette difficulté, il est peut-être un autre facteur susceptible d'introduire des causes d'erreurs dans l'étude des conductibilités électriques : c'est l'influence des corps non électrolytes (sérum glucosé et digitonine) sur la conductibilité électrique des électrolytes. Mais on sait qu'Arrhénius a montré que de faibles proportions de non électrolytes ne diminuent qu'à peine la conductibilité des sels fortement dissociés. D'ailleurs Calugareanu, dans sa thèse, a repris cette étude, avec des solutions de sucres non étudiées par Arrhénius ; il a conclu à une erreur très faible apportée par ce facteur. D'ailleurs, notre sérum glucosé étant le même pour toutes nos expériences, nous n'avons plus à envisager comme seul facteur d'erreur que l'adjonction plus ou moins grande suivant la nécessité des cas, de quantités de digitonine ; mais outre que ces quantités restent toujours très faibles, les résultats énoncés par Arrhénius nous permettent de le considérer comme un facteur négligeable.

CHAPITRE IV

OBSERVATIONS

Note préliminaire. — concernant les calculs faits pour obtenir les chiffres donnés dans les observations.

En ce qui concerne le temps de cinélyse, nous rappelons que nous avons chaque fois utilisé une suspension de globules à 20 % dans du sérum glucosé isotonique, que nous avons laqués à raison d'une partie de suspension globulaire, pour 10 parties d'eau. Soit t le temps trouvé ; pour ramener ce temps à celui qu'on aurait obtenu en laquant par la même quantité d'eau une partie de suspension globulaire correspondant à 5 millions de globules par mm^3 , on peut opérer de deux façons :

1° Faire une numération des hématies dans l'échantillon de sang prélevé : soit N le chiffre trouvé. D'autre part, soit c le nombre de cm^3 de globules obtenu

par centrifugation de 10 minutes à partir de 10 cm³ de sang total. Comme il nous a fallu après lavage diluer deux centimètres cubes de ces globules, dans 8 cm³ de sérum glucosé, afin de faire une suspension à 20 %, nous obtiendrons le temps T de cinélyse correspondant à 5 millions de globules, de la manière suivante :

$$T = t \times \frac{c}{2} \times \frac{5.000.000}{N}$$

2° On pourrait procéder autrement et faire simplement une numération de la suspension globulaire à 20 % utilisée. Soit N' le chiffre trouvé, on aurait alors :

$$T = t \times \frac{5.000.000}{N'}$$

Cependant cette méthode s'est montré plus sujette à erreurs que la précédente ; les globules en suspension dans du sérum glucosé donnant un milieu beaucoup moins homogène que le sang total, leur numération donne des résultats incertains.

En ce qui concerne l'étude de la résistance électrique, nous rappelons que nous avons utilisé une suspension globulaire à 10 % dans du sérum glucosé isotonique. Les chiffres donnés correspondent à cette suspension.

Mais, comme nous l'avons montré, étant donné qu'on ne peut tabler que sur le rapport $\frac{R_n}{R_o}$ de la résistance électrique R_n correspondant à n unités de digitonine, à la résistance R_o du tube témoin prélevé, centrifugé, et décanté en même temps que celui-ci, on est obligé d'avoir recours à certains calculs pour en déduire le pourcentage des sels perdus par les globules rouges suivant les degrés d'hémolyse obtenue.

Soit r la résistance électrique mesurée quand on provoque par des solutions concentrées de digitonine l'hémolyse complète de 5 cm³ de suspension globulaire à 10 %. On trouve d'ailleurs la même valeur de r quand on laque 1/2 cm³ de globules par 4 cm³ 5 d'eau ; la concentration globulaire étant encore de 10 % comme précédemment.

D'autre part, la résistance électrique du sérum glucosé utilisé est de 35.000 ohms. Dans ces conditions :

$$\frac{1}{r} \quad \frac{1}{35.000}$$

représente l'augmentation de conductibilité électrique correspondant à la sortie de tous les sels intraglobulaires (ou du moins de tous les sels susceptibles de

diffuser dans le milieu ambiant à l'hémolyse complète).

Si la sortie des sels ne se faisait pas spontanément quand on abandonne à elle-même une suspension de globules rouges dans du sérum glucosé isotonique, la résistance électrique mesurée après addition de n unités de digitonine et décantation serait : R_n' , et l'on aurait :

$$\frac{R_n'}{35.000} = \frac{R_n}{R_o}$$

En effet, nous avons vu P.39, que, au moins pour les hémolyses faibles, et dans la première heure suivant la préparation de la suspension globulaire, $\frac{R_n}{R_o}$ peut être considéré comme constant quel que soit le moment où l'on procède à l'émolyse.

On a donc :

$$R_n' = 35.000 \frac{R_n}{R_o}$$

Or :

$$\frac{1}{R_n'} = \frac{1}{35.000}$$

représente l'augmentation de conductibilité électrique correspondant à la sortie d'un pourcentage Q_n de sels

intraglobulaires, par une hémolyse provoquée par n unités de digitonine.

En définitive, on a donc :

$$Q_n = \frac{\frac{1}{R_n'} - \frac{1}{35.000}}{\frac{1}{r} - \frac{1}{35.000}}$$

c'est-à-dire :

$$(2) \quad Q_n = \frac{35.000 - R_n'}{35.000 - r} \times \frac{r}{R_n'}$$

Si l'on voulait connaître la quantité absolue de sels sortis pour une hémolyse provoquée par n unités de digitonine, il faudrait d'abord déterminer la conductibilité spécifique λ_n' correspondant à la résistance R_n' . Or

$$\lambda_n' = \frac{2,07}{R_n'}$$

2,07 étant la constante du vase de notre appareil (obtenue à l'aide d'une solution centinormale d'acide chlorhydrique. Il suffit alors de se reporter à des tables de constantes qui donnent pour chaque sel les variations de λ en fonction de la concentration.

OBSERVATIONS

1^{er} GROUPE : SANG NORMAL

OBSERVATION N° 1

N = 4.520.000

Hémoglobine = 65 %

Temps de cinelyse calculé par la formule (1), c'est-à-dire ramené à 5.000.000 de globules rouges :

67 secondes

La mesure a été faite en utilisant le photomètre, où l'on trouvait directement, avant tout calcul 25 secondes.

Nous reproduisons fig. (3) la courbe d'hémolyse à l'eau que nous avons obtenue (en abscisse le temps compté en secondes, en ordonnées les numéros lus au photomètre avec l'écran rouge sombre et la surcharge A ; la lecture n'est possible qu'à partir d'une densité optique correspondant au n° 28).

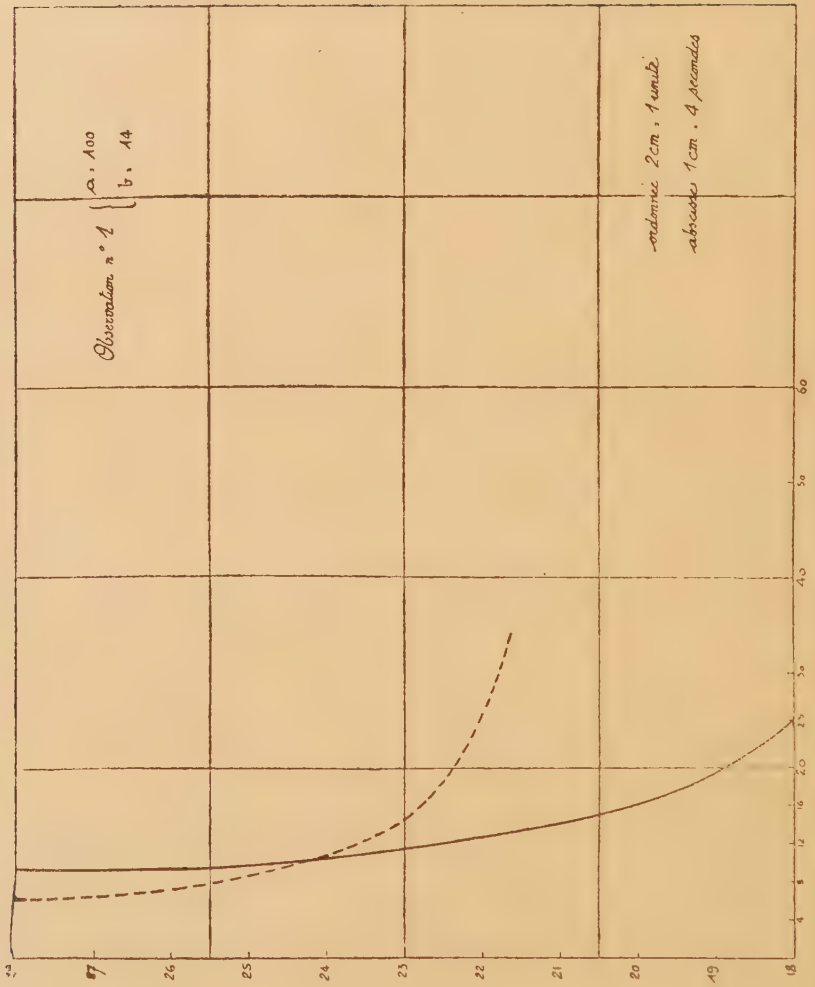


Fig. 3 — Courbe de cinélyse - En trait plein : cinélyse à l'eau ;
en pointillé : cinélyse à la digitonine.

Nous reproduisons également sur le même graphique la courbe d'hémolyse à la digitonine obtenue en ajoutant à $2/10^6$ de cm^3 de suspension globulaire à 10 %, 2 cm^3 de solution de digitonine à 0,0125 % dans du sérum glucosé isotonique.

Le temps de cinelyse trouvé directement est de 35 secondes, le temps calculé $T = 94 \text{ secondes}$.

Etude électrique :

tube témoin : 5 cm^3 de suspension à 10 % 24300 ohms

$5 \text{ cm}^3 + 2$ unités de digitonine	id.	»
$5 \text{ cm}^3 + 3$ »	23400	»
$5 \text{ cm}^3 + 5$ »	20700	»
$5 \text{ cm}^3 + 7$ »	20350	»
$5 \text{ cm}^3 + 10$ »	19200	»
$5 \text{ cm}^3 + 14$ »	18500	»
$5 \text{ cm}^3 + 20$ »	18000	»

La sortie des sels commence donc à 3 unités de digitonine.

D'autre part, on constate l'apparition d'hémoglobine à 10 unités de digitonine, c'est-à-dire bien après le commencement de la sortie des sels.



Fig. 4 — Erythrolyse (début) étudiée par le procédé de mesure des résistances électriques.

A 10 unités le rapport de la résistance électrique à la résistance témoin est

$$\frac{R_{10}}{R_0} = \frac{19200}{24300} = 0,79$$

En hémolysant complètement 5 cm³ de suspension globulaire on trouve $r = 3200$ ohms.

En appliquant la formule (2) on obtient :

$$Q_{10} = 0,026$$

c'est-à-dire que les globules rouges ont perdu 26 ‰ de leurs sels quand l'hémoglobine apparaît.

Nous reproduisons fig. (4), la courbe des résistances électriques (en ordonnées) en fonction des unités de digitonine utilisées (en abscisses).

OBSERVATION N° 2

$$N = 4.800.000$$

$$H = 80 \%$$

Temps de cinelyse à l'eau : 72 secondes.

Le temps trouvé directement était de : 28 secondes.

Nous donnons fig. (5) la courbe de cinelyse.

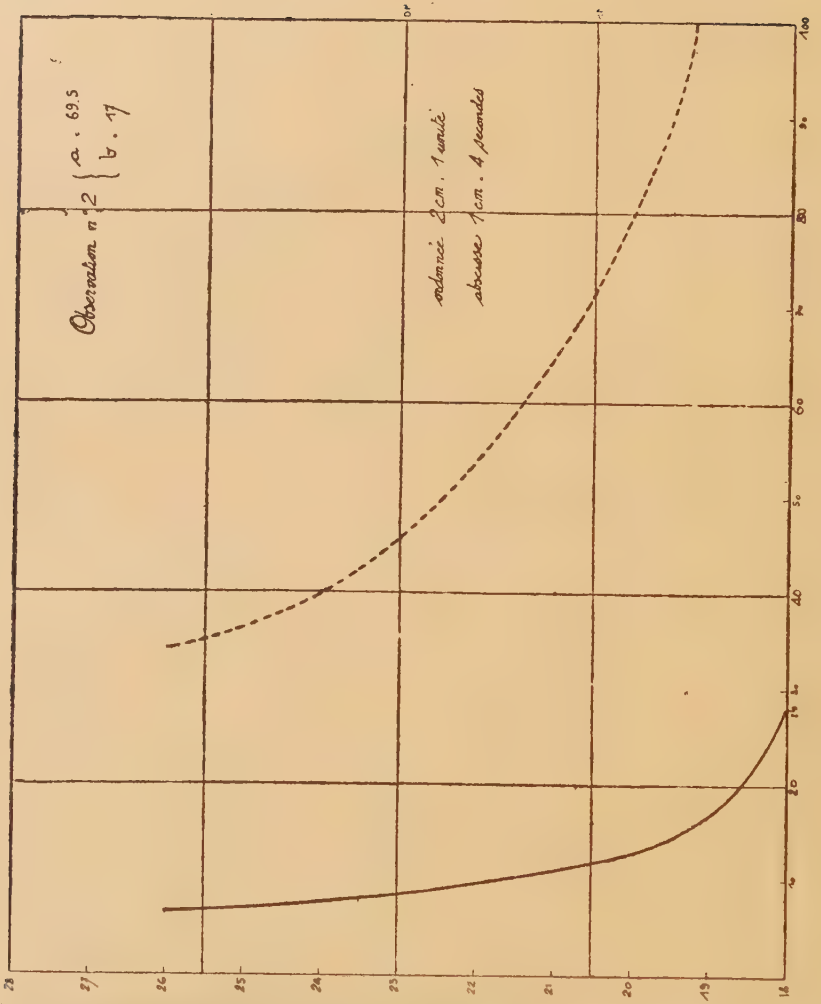


Fig. 5 — Courbes de cinelyse à l'eau - En trait plein ; cinelyse de globules préparés avec du sérum glucosé ; en pointillé : cinelyse de globules préparés avec de sérum chloruré.

En pointillé la courbe de cinelyse obtenue par des manipulations identiques mais en utilisant une suspension globulaire à 10 % dans du sérum chloruré isotonique. Notons en passant que si la courbe a une allure semblable, le temps de cinelyse y est bien plus long, et égal à 260 secondes.

Temps de cinelyse à la digitonine : 99 secondes.

Etude électrique :

Tube témoin		23400 ohms	
5 cm ³ de suspens. globulaire	+ 1 unité	id.	»
	+ 2	»	23100 »
	+ 4	»	21100 »
	+ 8	»	19400 »
	+ 10	»	18700 »
	+ 12	»	18300 »
	+ 16	»	17900 »

On voit que les sels commencent à apparaître à 2 unités ; l'hémoglobine à 12 unités. A ce moment :

$$\frac{R_{12}}{R_0} = 0,77$$

$$\text{Or } r = 3.400$$

$$\text{Donc } Q_{12} = 0,031 = 31 \text{ } \text{‰}$$

On aurait de même à 10 unités :

$$\frac{R_{10}}{R_0} = 0,79$$
$$Q_{10} = 0,028 = 28 \text{ ‰}$$

OBSERVATION N° 3

N = 4.890.000

H = 70 %

Temps de cinelyse à l'eau : 84 secondes.

Temps de cinelyse à la digitonine : 108 secondes.

Etude électrique :

Tube témoin	24900 ohms
5 cm ³ + 2 unités de digitonine	id. »
+ 4 »	id. »
+ 6 »	24200 »
+ 8 »	22700 »
+ 10 »	21300 »
+ 12 »	20250 »
+ 14 »	19400 »

Les sels commencent à sortir 6 unités, l'hémoglobine à 14.

A ce moment :

$$\frac{R_{14}}{R_0} = 0,77$$

Or $r = 3.600$

$$Q_{14} = 0,033 = 33 \text{ ‰}$$

On aurait de même pour 10 unités :

$$\frac{R_{10}}{R_0} = 0,85$$

$$Q_{10} = 0,0205 = 20,5 \text{ ‰}$$

OBSERVATION N° 4

$$N = 4.850.000$$

$$H = 85 \%$$

Temps de cinelyse à l'eau : 59 secondes

Temps de cinelyse à la digitonine : 102 secondes.

Etude électrique :

Tube témoin	18500 ohms
5 cm ³ + 1 unité de digitonine	id. »
+ 2 »	16950 »
+ 3 »	16200 »
+ 4 »	15800 »
+ 6 »	15150 »
+ 8 »	14800 »
+ 10 »	14500 »

La sortie des sels commence donc à 2 unités de digitonine ; la sortie de l'hémoglobine à 10 unités

A ce moment :

$$\frac{R_{10}}{R_0} = 0,78$$

D'autre part $r = 3.500 \text{ ohms}$

Donc $Q_{10} = 0,0307 = 30,7 \%$

OBSERVATION N° 5

$N = 4.358.000$

$H = 75 \%$

Temps de cinelyse à l'eau : 65 secondes.

Nous reproduisons fig. 6 la courbe de cinelyse.

Etude électrique :

Tube témoin	24500 ohms
5 cm ³ + 2 unités de digitonine	id. »
+ 4 »	id. »
+ 6 »	23500 »
+ 8 »	22100 »
+ 10 »	21000 »
+ 12 »	20200 »
+ 14 »	19600 »

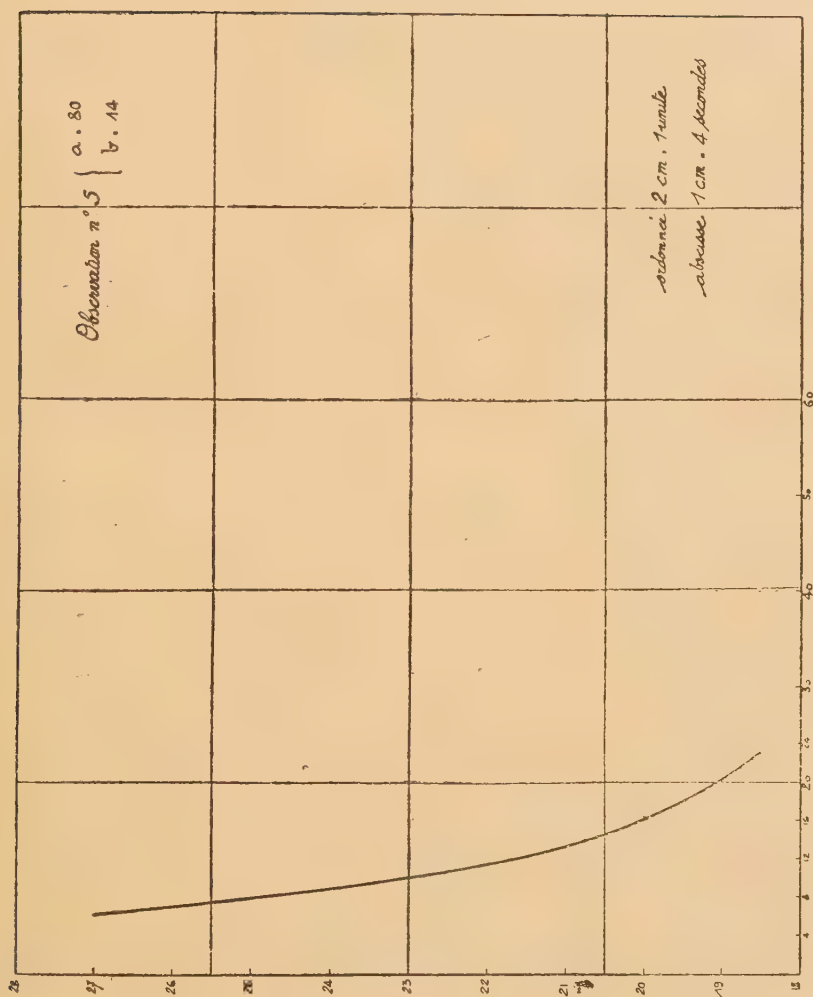


Fig. 6 — Courbe de cinelyse à l'eau.

La sortie des sels commence donc à 6 unités de digitonine ; celle de l'hémoglobine à 14 unités.

A ce moment :

$$\frac{R_{14}}{R_0} = 0,80$$

$$\begin{aligned} \text{D'autre part : } r &= 3,550 \text{ ohms} \\ Q_{14} &= 0,027 = 27 \text{ ‰} \end{aligned}$$

On aurait de même : R_{10}

$$\frac{\phantom{R_{10}}}{R_0} = 0,85$$

Donc :

$$Q_{10} = 0,020 = 20 \text{ ‰}$$

OBSERVATION N° 6

$$N = 4.180.000$$

$$H = 82 \%$$

Temps de cinélyse à l'eau : 80 secondes.

Etude électrique :

Tube témoin

24000 ohms

5 cm ³ + 2 unités de digitonine	id.	»
+ 3 »	id.	»
+ 4 »	22700	»
+ 6 »	20800	»
+ 7 »	20150	»
+ 8 »	19650	»
+ 10 »	19100	»

La sortie des sels commence donc à 4 unités ; celle de l'hémoglobine à 8 unités.

A ce moment :

$$\frac{R_8}{R_0} = 0,82$$

D'autre part : $r = 3.600$

Donc : $Q_8 = 0,025 = 25 \text{ ‰}$

On aurait de même : R_{10}

$$\frac{R_0}{Q_{10}} = 0,79$$

$$Q_{10} = 29 \text{ ‰}$$

OBSERVATION N° 7

$$N = 4.250.000$$

$$H = 80 \%$$

Temps de cinelyse à l'eau : 70 secondes.

Temps de cinelyse à la digitonine : 105 secondes.

Etude électrique :

Tube témoin	24200 ohms
5 cm ³ + 2 unités de digitonine	id. »
+ 6 »	id. »
+ 8 »	23000 »
+ 10 »	21500 »
+ 12 »	20500 »
+ 14 »	19900 »
+ 16 »	19500 »

Les sels commencent à sortir à 8 unités ; l'hémoglobine à 16 unités.

A ce moment :

$$\frac{R_{16}}{R_0} = 0,80$$

Or : $r = 3.850 \text{ ohms}$

Donc $Q_{16} = 0,030 = 30 \text{ ‰}$

On aurait de même : R_{10}

$$\frac{\quad}{Q_{10}} = 0,88$$

$$Q_{10} = 0,016 = 16 \text{ ‰}$$

OBSERVATION N° 8

N = 4.720.000

H = 75 %

Temps de cinelyse à l'eau : 72 secondes.

Etude électrique :

Tube témoin	18500 ohms
5 cm ³ + 1 unité de digitonine	id. »
+ 2 »	18150 »
+ 4 »	16500 »
+ 6 »	15350 »
+ 7 »	14900 »
+ 8 »	14400 »
+ 10 »	14200 »

Dans les sels commencent à sortir à 2 unités de digitonine alors que l'hémoglobine sort à 8 unités.

A ce moment :

$$\frac{R_8}{R_0} = 0,80$$

Or : $r = 3.350$

Donc : $Q_8 = 0,025 = 25 \text{ ‰}$

On aurait de même : R_{10}

$$\frac{R_0}{Q_{10}} = 0,76$$

$$\frac{R_0}{Q_{10}} = 0,032 = 32 \text{ ‰}$$

OBSERVATION N° 9

N = 4.720.000

H = 82 %

Temps de cinelyse à l'eau : 72 secondes.

Etude électrique :

Tube témoin	22500 ohms
5 cm ³ + 2 unités de digitonine	id. »
+ 3 »	id. »
+ 4 »	21600 »
+ 6 »	20000 »
+ 8 »	19100 »
+ 10 »	18650 »
+ 12 »	18450 »

Les sels commencent à sortir à 4 unités de digitonine ; l'hémoglobine à 10 unités.

A ce moment :

$$\frac{R_{10}}{R_0} = 0,82$$

Or : $r = 3.850$ ohms

Donc : $Q_{10} = 0,026 = 26 \text{ ‰}$

OBSERVATION N° 10

N = 4.630.000

H = 80 %

Temps de cinelyse à l'eau : 86 secondes.

Temps de cinelyse à la digitonine : 103 secondes.

Etude électrique :

Tube témoin	22500 ohms
5 cm ³ + 2 unités de digitonine	id. »
5 cm ³ + 3 » de digitonine	21600 »
+ 4 »	20900 »
+ 6 »	19700 »
+ 8 »	18800 »
10 »	18.100 »
+ 12	17700 +

Les sels commencent à apparaître dans le milieu ambiant à 3 unités ; l'hémoglobine à 10 unités.

A ce moment :

$$\frac{R_{10}}{R_0} = 0,80$$

Or :

$$r = 3.750 \text{ ohms}$$

Donc :

$$Q_{10} = 0,029 = 29 \text{ ‰}$$

OBSERVATION N° 11

N = 4.735.000

H = 80 %

Temps de cinelyse à l'eau : 84 secondes.

Temps de cinelyse à la digotinine : 101 secondes.

Etude électrique :

Tube témoin	25000 ohms
5 cm ³ + 1 unité	id. »
+ 2 »	id. »
+ 4 »	id. »
+ 5 »	24700 »
+ 6 »	24000 »
+ 8 »	22500 »
+ 10 »	21100 »
+ 12 »	20000 »

Les sels commencent à diffuser à 5 unités, l'hémoglobine à 10.

Et l'on a :

$$\frac{R_{10}}{R_0} = 0,84$$

Or : $r = 3.750 \text{ ohms}$

Donc : $Q_{10} = 0.022 = 22 \text{ ‰}$

OBSERVATION N° 12

N = 4.650.000

H = 82 %

Temps de cinelyse à l'eau : 79 secondes.

Etude électrique :

Tube témoin	23100 ohms
5 cm ³ + 1 unité de digitonine	id. »
+ 2 »	22400 »
+ 4 »	21300 »
+ 5 »	20900 »
+ 6 »	20500 »
+ 7 »	20200 »
+ 8 »	20000 »
+ 10 »	19800 »

Les sels commencent donc à diffuser à 2 unités, l'hémoglobine à 8 unités seulement.

A ce moment on a :

$$\frac{R_8}{R_0} = 0,86$$

Or :

$$r = 3.300 \text{ ohms}$$

Donc :

$$Q_8 = 0,016 = 16 \text{ ‰}$$

On a de même :

$$\frac{R_{10}}{R_0} = 0,85$$

Donc :

$$Q_{10} = 0,017 = 17 \text{ ‰}$$

II° GROUPE : SANGS PATHOLOGIQUES (1)

OBSERVATION N° 13

Ictère Catarrhal d'intensité assez marquée, ayant débuté 15 jours avant l'examen chez Mo... âgé de 30 ans. Matières décolorées, urines fonçées contenant pigments et sels biliaires.

N = 4.040.000

H = 62 %

Temps de cinelyse à l'eau : 102 secondes.

Etude électrique :

Tube témoin

21750 ohms

(1) La plupart de nos observations proviennent du service de Monsieur le Professeur Lévy Valensi où nous étions interne.

5 cm ³ + 1 unité de digitonine	id.	»
+ 2 »	21550	»
+ 5 »	20750	»
+ 7 »	20350	»
+ 10 »	20000	»
+ 12 »	19800	»
+ 15 »	19500	»

Les sels intra-globulaires commencent donc à sortir à 2 unités. l'hémoglobine à 12 unités.

A ce moment :

$$\frac{R_{12}}{R_0} = 0,91$$

Or :

$$r = 3.800 \text{ ohms}$$

Donc :

$$Q_{12} = 0,011 = 11 \text{ ‰}$$

On aurait de même :

$$\frac{R_{10}}{R_0} = 0,92$$

$$Q_{10} = 0,010 = 10 \text{ ‰}$$

OBSERVATION N° 14

Ictère par rétention d'intensité moyenne, survenu au cours d'une cholécystite chronique, non calculeuse, (Cl... Jeanne.) Matières décolorées, urines foncées contenant sels et pigments biliaires, ainsi que des traces de sucre. Température à 37.8 le jour de l'examen.

R G : 4, 2 — 4 — 2, 8.

N = 4.890.000

H = 72 %

Temps de cinelyse à l'eau : 108 secondes.

Etude électrique :

Tube témoin	22800 ohms
5 cm ³ + 2 unités de digitonine	id. »
+ 5 »	id. »
+ 6 »	22600 »
+ 8 »	21650 »
+ 10 »	21000 »
+ 15 »	20450 »
+ 17 »	20250 »

Les sels commencent donc à sortir à 6 unités, l'hémoglobine à 17.

A ce moment :

$$\frac{R_{17}}{R_0} = 0,88$$

Or :

$$r = 3.750 \text{ ohms}$$

Donc :

$$Q_{17} = 0,015 = 15 \text{ ‰}$$

On aurait de même :

$$\frac{R_{10}}{R_0} = 0,92$$

$$Q_{10} = 0,010 = 10 \text{ ‰}$$

OBSERVATION N° 15

Ictère très foncé, pléïochromique apparu depuis 2 mois, en rapport avec un cancer de la vésicule (Pr. Claude, âgée de 65 ans). Amaigrissement de 20 kgs en 2 mois 1/2 .

R G : 4,2 — 3,8 — 3.

N = 3.520.000

H = 60 %

Temps de cinelyse à l'eau : 154 secondes.

Nous reproduisons fig. (7) la courbe de cinelyse d'allure si particulière : nous remarquons en effet que l'hémolyse est très rapide, mais qu'il existe ensuite

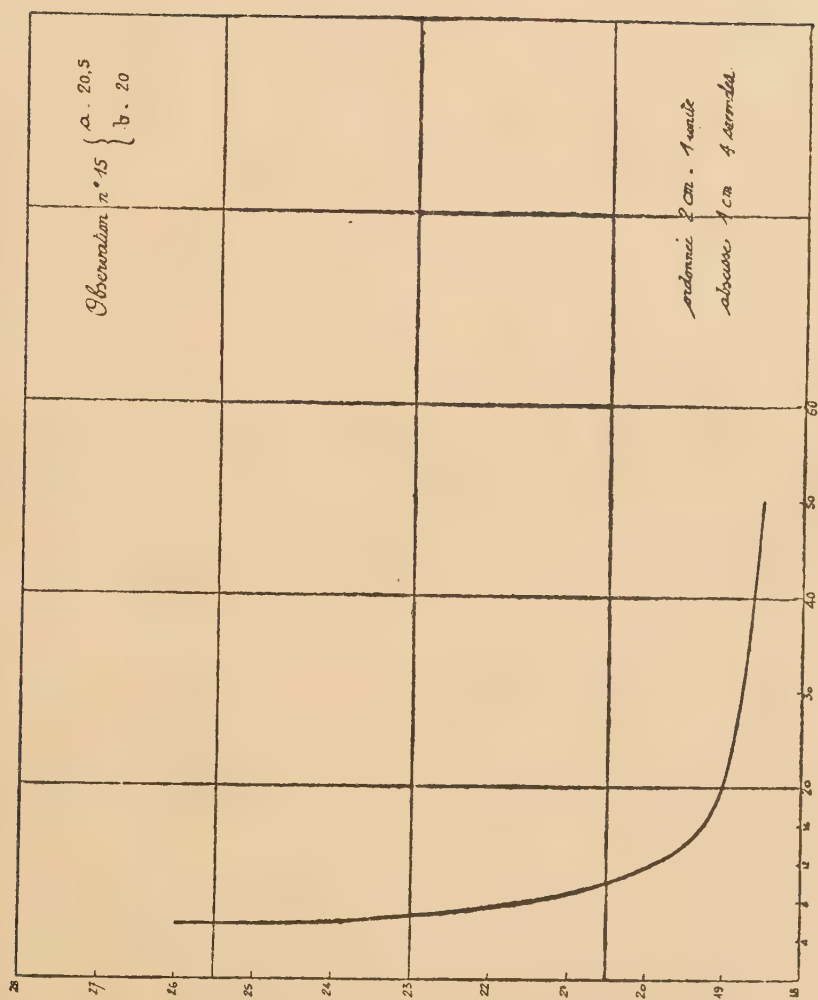


Fig. 7 — Courbe de cinelyse à l'eau (Ictere)

une véritable queue d'hémoylse, sans doute due à la présence d'un petit nombre de globules hyperresistants, dont cependant la R G ne rendait pas compte.

Etude électrique :

L'examen électrique a nécessité un plus grand nombre de tubes que d'ordinaire, vu l'énorme retard présenté par la sortie de l'hémoglobine.

Tube témoin	24000 ohms
5 cm ³ + 10 unités de digitonine.	id. »
+ 20 »	id. »
+ 30 »	id. »
+ 35 »	id. »
+ 40 »	23700 »
+ 50 »	23400 »
+ 80 »	22450 »
+ 100 »	21800 »
+ 150 »	20400 »
+ 200 »	19600 »
+ 220 »	19400 »
+ 240 »	19250 »
+ 250 »	19200 »

Les sels sortent donc tardivement, puisqu'ils ne commencent à apparaître qu'à 40 unités. Quant à

l'hémoglobine, elle ne commence à sortir qu'à 250 unités.

A ce moment

$$\frac{R_{250}}{R_0} = 0,80$$

Or $r = 3.500$ ohms

Donc $Q_{250} = 0,27 = 27 \%$

OBSERVATION N° 16

Cirrhose de Laënnec typique, ayant débuté il y a un an (Re... Jean, âgé de 50 ans). Foie non perceptible; rate augmentée de volume; ascite de moyenne abondance. Le malade a déjà été ponctionné plusieurs fois.

$N = 2.760.000$

Hémoglobine = 58 %

Temps de cinelyse à l'eau :

76 secondes

Etude électrique :

Tube témoin	24600 ohms
5 cm ³ + 2 unités de digitonine.	id. »
+ 3 »	id. »
+ 4 »	id. »
+ 5 »	23700 »
+ 7 »	22400 »
+ 8 »	21800 »
+ 10 »	21000 »

Les sels commencent donc à sortir à 5 unités, l'hémoglobine à 8 unités.

On a :

$$\frac{R_8}{R_0} = 0,89$$

$$\text{Or } r = 3.450 \text{ ohms}$$

$$\text{donc } Q_8 = 0,013 = 13 \text{ ‰}$$

On a de même :

$$\frac{R_{10}}{R_0} = 0,85$$

$$\text{Donc } Q_{10} = 0,018 = 18 \text{ ‰}$$

OBSERVATION N° 17

Cirrhose cardio éthylique, chez un malade (Bou..., âgé de 42 ans) présentant une insuffisance mitrale d'origine rhumatismale. Foie augmenté de volume et douloureux, atteignant la ligne ombilicale ; rate augmentée de volume ; ascite, circulation collatérale. Subictère. Œdème des membres inférieurs ; léger épanchement de la base droite.

$$T A : 11 - 8$$

$$R G : 4,8 - 4,6 - 3$$

$$N = 4.520.000$$

$$\text{Hémoglobine} = 70 \text{ ‰}$$

Temps de cinelyse à l'eau :
92 secondes

Etude électrique :

Tube témoin	18850 ohms
5 cm ³ + 3 unités de digitonine	id. »
+ 5 »	id. »
+ 7 »	18150 »
+ 10 »	17500 »
+ 15 »	16850 »
+ 20 »	16450 »
+ 25 »	16350 »

L'apparition des sels commence donc à 7 unités.
 Celle de l'hémoglobine à 25 unités, et l'on a :

$$\frac{R_{25}}{R_0} = 0,86$$

$$\text{Or } r = 3.800 \text{ ohms}$$

$$\text{donc } Q_{25} = 0,0189 = 18,9 \text{ ‰}$$

On a de même :

$$\frac{R_{10}}{R_0} = 0,92$$

$$\text{D'où } Q_{10} = 0,010 = 10 \text{ ‰}$$

OBSERVATION N° 18

Début de cirrhose éthylique (Kop..., âgé de 53 ans).
Foie légèrement sensible, débordant le rebord costal
de 6 à 7 cm. Rate percevable sur cinq travers de doigt.
Circulation collatérale.

Malade trémulant, légèrement subictérique, pré-
sésentant des cauchemars et des rêves professionnels.

R G : 4,8 - 4,6 - 3

N = 4.530.000

Hémoglobine = 70 %

Temps de cinelyse à l'eau :

62 secondes

OBSERVATION N° 19

Cirrhose pigmentaire en état de coma diabétique
(Ba... Pierre, âgé de 45 ans). Pigmentation nette à
reflet métallique. Gros foie cirrhotique, pas d'ascite.
Rate percevable sur quatre travers de doigt, et pal-
pable. Depuis plusieurs mois le malade est maintenu
à 100 unités d'insuline par jour. Quand la prise de
sang est faite, le malade est dans le coma depuis la
veille ; coma survenu après cessation brusque de ses
piqûres d'insuline. Il a déjà reçu depuis la veille 8.400
unités d'insuline ; les urines ne contiennent plus que
des traces de sucre et de corps cétonique, alors que

ceux-ci étaient encore en grande quantité quelques heures avant. Cependant, le coma s'accroît et le malade meurt le lendemain de l'examen.

N = 4.160.000

Hémoglobine = 45 %

Temps de cinelyse à l'eau :

56 secondes

Etude électrique :

Tube témoin	19200 ohms
5 cm ³ + 10 unités de digitonine.	id. »
+ 20 »	id. »
+ 25 »	id. »
+ 30 »	18300 »
+ 35 »	17750 »
+ 40 »	17400 »
+ 45 »	17150 »
+ 50 »	17100 »

On voit que les sels ne commencent à sortir qu'à 30 unités. L'hémoglobine sort à 50 unités.

On a donc :

$$\frac{R_{50}}{R_0} = 0,89$$

D'autre part :

$$r = 3.400 \text{ ohms}$$

$$\text{D'où : } Q_{50} = 0,013 = 13 \text{ ‰}$$

OBSERVATION N° 20

Cirrhose pigmentaire évoluant depuis 3 ans chez Pin..., âgé de 48 ans. Pigmentation bronzée diffuse. Gros foie atteignant la ligne ombilicale. Circulation collatérale. Pas d'ascite. Rate palpable, percevable sur cinq travers de doigt. Avant l'établissement du régime, le malade présentait une glycosurie de 8 g. en 24 heures. Quand la prise de sang est faite, il n'y a plus que des traces de sucre dans les urines. Glycémie : 2 g.

R G : 5 - 4,8 - 3,2

N = 4.360.000

Hémoglobine = 68 %

Temps de cinelyse à l'eau :

87 secondes

Etude électrique :

Tube témoin	24500 ohms
5 cm ³ + 1 unité de digitonine.	23100 »
+ 2 unités	22400 »
+ 3 »	22050 »
+ 4 »	21800 »
+ 5 »	21700 »
+ 7 »	21500 »
+ 10 »	21350 »

Les sels introglobulaires commencent donc à sortir dès l'addition de la première unité de digitonine, l'hémoglobine commence à apparaître à 5 unités.

Et on a :

$$\frac{R_5}{R_0} = 0,88$$
$$\text{Or, } r = 3.750 \text{ ohms}$$

Donc :

$$Q_5 = 0,014 = 14 \text{ ‰}$$

On aurait de même :

$$\frac{R_{10}}{R_0} = 0,87$$
$$Q_{10} = 0,117 = 17 \text{ ‰}$$

OBSERVATION N° 21

Cirrhose hypertrophique maligne. — Dub..., âgé de 55 ans, est examiné en période terminale d'une cirrhose grave, dont le début remonte à 10 mois. Le malade, très amaigri, légèrement subictérique, est infiltré d'œdèmes : œdèmes assez importants des membres inférieurs, remontant jusqu'à la région lombaire ; épanchement pleural bilatéral ; ascite très abondante, ponctionnée environ chaque semaine.

Après la ponction, on palpe facilement un foie dur, lisse, à peine sensible, atteignant la ligne ombilicale, hypertrophié dans son ensemble ; et une rate débordant les fausses côtes de 4 à 5 cm. De plus, le malade présente des épistaxis fréquentes et des poussées de purpura pétéchiial et échymotique. Les bruits du cœur sont sourds et rapides. La tension artérielle au Vaquez est à 10-7.

Urée sanguine : 0 gr. 45.

Diurèse quotidienne : 3 à 400 grammes ; albuminurie : 1 gramme.

Chlore plasmatique : 3 gr. 60 ; chlore glubulaire : 2 gr. 35 ; rapport chloré : 0,65.

Indice de réfraction du plasma : 1,347.

Temps de saignement : 4 minutes ; temps de coagulation : 10 minutes ; signe du lacet négatif.

N = 3.950.000

Hémoglobine : 65 %

Temps de cinélyse à l'eau :

248 secondes

Nous donnons fig. 8 la courbe de cinélyse.

Temps de cinélyse à la digitonine :

155 secondes

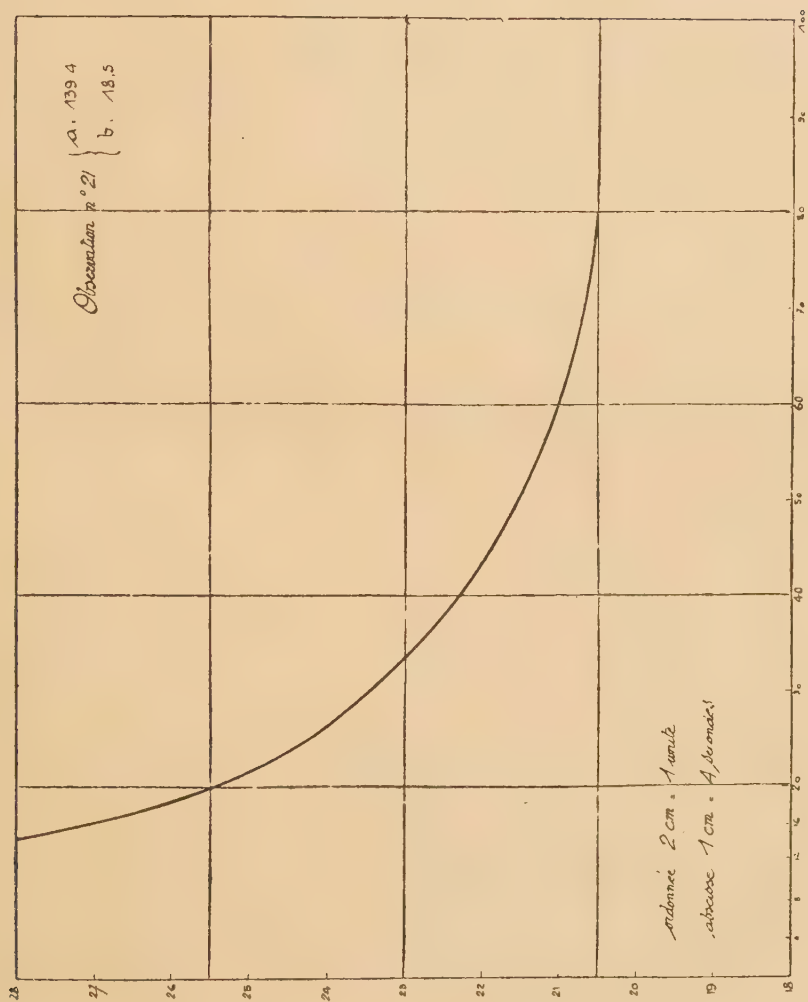


Fig. 8 — Courbe de cinélyse à l'eau (Cirrhose maligne)

Etude électrique :

Tube témoin : 5 cm ³ de suspension	23.400 ohms
5 cm ³ + 2 unités de digitonine	id. »
+ 4 »	id. »
+ 6 »	id. »
+ 8 »	id. »
+ 10 »	id. »
+ 12 »	23.000 »

Les sels intraglobulaires et l'hémoglobine commencent donc à diffuser en même temps à 12 unités (1).

OBSERVATION N° 22

Asystolie. — Kr... Jeanne, âgée de 62 ans, est atteinte d'asystolie d'origine pulmonaire : sclérose et emphyseme.

Les œdèmes sont au premier plan : œdèmes considérables des membres inférieurs, ascite, œdème de la paroi abdominale et lombaire ; hydrothorax bilatéral fréquemment ponctionné.

(1) Dans ces cas nous considérons donc que la quantité de sels déjà sortis quand apparaît l'hémoglobine est nulle.

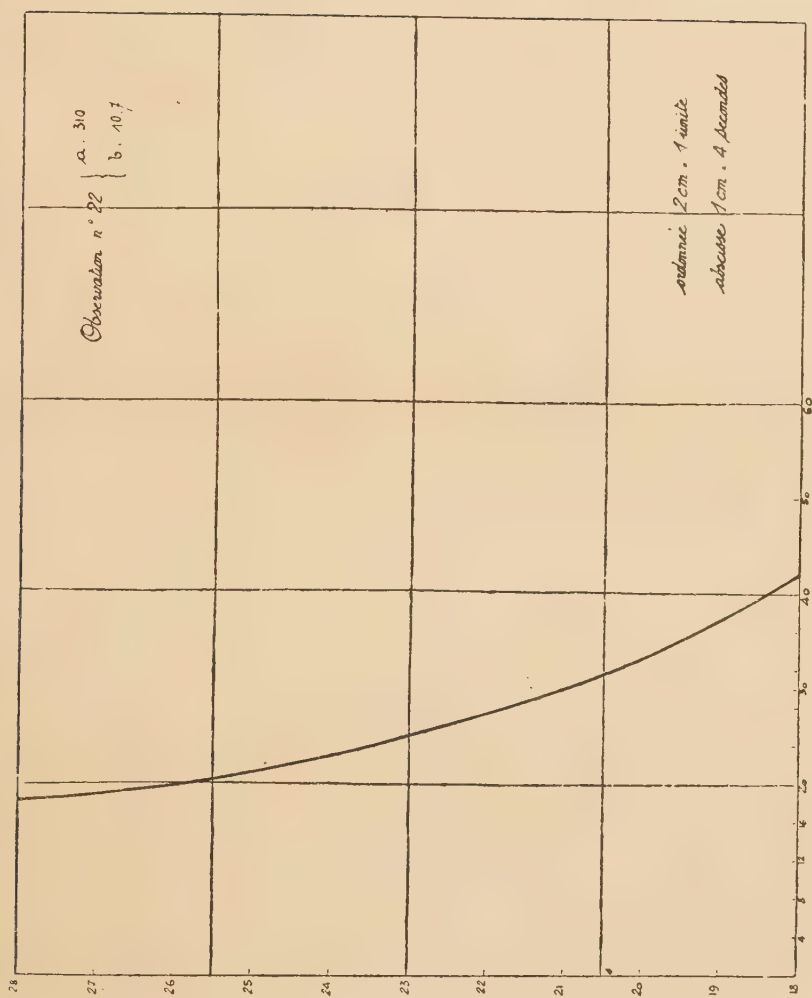


Fig. 9 — Courbe de cinelyse à l'eau (Asystolie)

La malade est dyspnéique et légèrement cyanosée. L'examen du cœur révèle une tachyarythmie extrasystolique.

T A = 18-12 au Vaquez.

Le foie est nettement hypertrophié et douloureux ; il atteint presque la ligne ombilicale.

Urée sanguine : 0 gr. 55.

Diurèse : 4 à 600 grammes en 24 heures.

Albuminurie : 2 grammes.

Indice réfractométrique du plasma : 1,350.

N = 4.680.000

Hémoglobine : 70 %

Temps de cinélyse à l'eau :

126 secondes

Nous donnons fig. 9 la courbe de cinélyse.

Temps de cinélyse à la digitonine :

225 secondes

OBSERVATION N° 23

Anémie pernicieuse. — Pot... âgé de 60 ans, présente des crises de paludisme depuis l'âge de 30 ans, autrefois très fréquentes, actuellement apparaissant 2 à 3 fois par mois.

Depuis cinq ans s'est installée une anémie évoluant par poussées : déglobulisation intense et rapide, mais cédant relativement vite au traitement : hépatothérapie et petites transfusions.

Nous examinons le malade en pleine poussée d'anémie : asthénie marquée, pâleur franche des téguments et des muqueuses ; amaigrissement ; léger œdème des membres inférieurs. A l'examen, on note une splénomégalie de moyenne importance : rate lisse, un peu sensible, débordant les fausses côtes de 2 à 3 cm ; foie normal ; l'examen de la bouche révèle l'existence d'une glossite.

T.A. : 11,7 au Vaquez.

Urée sanguine : 0 gr. 30.

Cholesterol : 2 gr.

Protéines totales : 78 gr. 10 ‰, dont sérine : 52 gr. 55

et globuline 25 gr. 55 ; rapport $\frac{s}{g} = 2,05$.

Chlore globulaire : 1,98 ‰ ; chlore plasmatique 3,97 ;

Rapport chloré 0,50.

Temps de saignement : 4 minutes. Temps de coagulation : 9 minutes.

Examen hématologique.

Globules rouges : 1.282.000, anisocytose, poïkilocytose, hématies nucléées 10 %.

Globules blancs : 4.600 dont : polynucléaires neutrophiles 14% ; polynucléaires éosinophiles 16% ; lymphocytes 36 % ; moyens monos 2 % ; formes de transition 2 %.

Hémoglobine : 45 %.

Résistance globulaire : 4,5 - 4 - 3,5.

Temps de cinélyse à l'eau : 150 secondes.

Nous donnons la courbe de cinélyse fig. 10.

Temps de cinélyse à la digitonine : 69 secondes.

Etude électrique :

Tube témoin	24.000 ohms
5 cm ³ + 2 unités de digitonine	id. »
+ 4 »	id. »
+ 6 »	id. »
+ 8 »	id. »
+ 10 »	id. »
+ 12 »	id. »
+ 14 »	23.700 ohms

Les sels et l'hémoglobine commencent à diffuser en même temps à 14 unités.

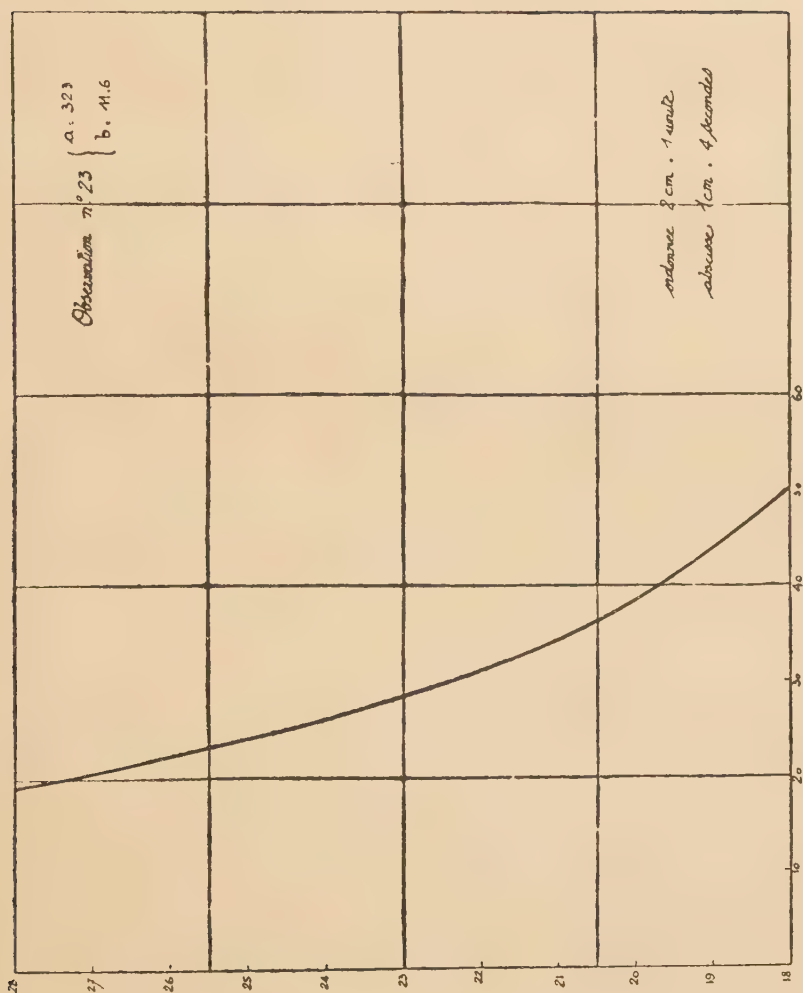


Fig. 10 — Courbe de cinelyse à l'eau (Anémie)

OBSERVATION N° 24

Anémie de Biermer (And... âgé de 38 ans).

La maladie évolue depuis 2 ans avec des poussées de déglobulisation intense. Asthénie marquée, pâleur, troubles digestifs à type de diarrhée fréquente. Rate et foie normaux, température normale.

La malade est traitée par des extraits de foie et par de petites transfusions.

L'examen hématologique donne les résultats suivants :

Globules rouges : 2.980.000 avec anisocytose, poïkilocytose, polychromatophilie, quelques rares hématies granuleuses, quelques hématies nucléées.

Globules blancs : 15.000 dont 80 % de polynucléaires neutrophiles; 5 % de polynucléaires éosinophiles et 15 % de lymphocytes.

Hémoglobine = 30 %.

Le temps de saignement et le temps de coagulation sont normaux.

R.G. : 4,8 - 4,4 - 3,6.

Temps de cinélyse à l'eau : 119 secondes.

Temps de cinélyse à la digitonine : 74 secondes.

Etude électrique :

Tube témoin	21.900 ohms
5 cm ³ + 1 unité de digitonine	id. »
+ 2 »	id. »
+ 3 »	id. »
+ 5 »	id. »
+ 7 »	id. »
+ 9 »	id. »
+ 11 »	21.000 »

Les sels et l'hémoglobine commencent à apparaître en même temps, à 11 unités.

OBSERVATION N° 25

Anémie de Biermer évoluant depuis 4 ans, par poussées chez une malade âgée de 32 ans : Le Pl... Jacqueline. Pâleur marquée des téguments et des muqueuses, grande asthénie. Température oscillant autour de 38. Foie légèrement sensible, débordant un peu le rebord costal. Rate normale.

La malade est traitée par des extraits hépatiques et de petites transfusions.

Examen hématologique :

Globules rouges : 2.020.000, avec anisocytose, poïkilocytose, réticulocytes 7 %.

Globules blancs : 4.800, polynucléaires neutrophiles : 51 %, polynucléaires éosinophiles 4 %, lymphocytes 16 %, moyens mononucléaires 30 %, cellule souche 1.

Hémoglobine : 40 %.

Temps de saignement et temps de coagulation normaux.

Résistance globulaire : 5,4 - 5 - 4,6.

Temps de cinélyse à l'eau : 98 secondes.

Etude électrique :

Tube témoin	22.000 ohms
5 cm ³ + 2 unités de digitonine	id. »
+ 4 »	id. »
+ 6 »	id. »
+ 8 »	id. »
+ 10 »	id. »
+ 11 »	21.500 »
+ 12 »	21.000 »
+ 14 »	20.500 »

On voit que les sels commencent à apparaître tardivement : à 11 unités de digitonine ; l'hémoglobine apparaît à 14 unités. A ce moment, on a donc :

$$\frac{R_{14}}{R_0} = 0,93$$

Or : $r = 3.750 \text{ ohms}$

Donc : $Q_{14} = 0,0081 = 8,1 \text{ ‰}$

OBSERVATION N° 26

Anémie pernicieuse apparue depuis quelques mois chez une malade de 74 ans, présentant d'assez fréquentes hématuries en rapport avec un cancer gastrique de la petite courbure.

Amaigrissement de 15 kgs en 4 mois. Teint jaune paille. Asthénie marquée.

$N = 1.980.000$ avec anisocytose importante.

Hémoglobine : 30 %.

Globules blancs : 8.000 dont 70 % de polynucléaires neutrophiles ; 2 % de polynucléaires éosinophiles ; 28 % de lymphocytes.

Temps de saignement : 3 minutes.

Temps de coagulation : 12 minutes.

Temps de cinélyse à l'eau : 92 secondes.

Etude électrique :

Tube témoin	23.000 ohms
5 cm ³ + 1 unité de digitonine	id. »
+ 2 »	22.500 »
+ 4 »	20.900 »
+ 6 »	19.700 »
+ 8 »	18.800 »
+ 9 »	18.550 »
+ 10 »	18.400 »

Les sels commencent donc à sortir à 2 unités, l'hémoglobine à 10 unités.

A ce moment on a

$$\frac{R_{10}}{R_0} = 0,80$$

Or : $r = 3.500 \text{ ohms}$

Donc : $Q_{10} = 0,027 = 27 \text{ ‰}$

OBSERVATION N° 27

Anémie splénique (1) ?

L'affection a débuté 3 mois auparavant chez une femme âgée de 40 ans Bl., Henriette, par des douleurs dans l'hypochondre gauche et de la fièvre.

(1) Nous exprimons toute notre reconnaissance à notre maître Monsieur le Docteur Hallron pour nous avoir signalé cette malade si intéressante de son service.

Les douleurs persistent, continues avec légers paroxysmes. La fièvre oscille entre 38 et 40. La malade présente un amaigrissement marqué et une grande asthénie.

A l'examen on note une énorme splénomégalie, la rate dépasse la ligne ombilicale de 3 travers de doigt, elle est lisse, dure et légèrement sensible ; le foie est normal. On ne trouve pas d'adénopathies.

Examen hématologique :

Globules rouges : 1.980.000, avec anisocytose et présence d'hématies nucléées.

Hémoglobine : 47 %.

Globules blancs : 10.000, dont 78 % de polynucléaires neutrophiles ; 1 % de polynucléaire éosinophile ; 11 % de lymphocytes ; 8 % de moyens mono ; 1 grand mono.

La résistance globulaire donne des chiffres rarement observés : 2,8 - 2,6 - 0,8.

Temps de saignement : 4 minutes. Temps de coagulation : 7 minutes.

Urée sanguine : 0 gr. 55. Réaction de Wassermann négative dans le sang.

Toutes les réactions de diagnostic du paludisme sont négatives.

Temps de cinélyse à l'eau : ce temps est extrêmement diminué et égal à : 28 secondes.

C'est l'unique observation où nous ayons trouvé un temps de cinélyse diminué par rapport au temps normal.

Si l'on compare cette rapidité d'hémolyse aux résultats donnés par la résistance globulaire, à savoir une hyperrésistance marquée des globules rouges, on ne peut déjà s'empêcher de conclure que ces méthodes étudient chacune un aspect différent de phénomène de l'hémolyse.

OBSERVATION N° 28

Leucémie myéloïde ? Les troubles ont commencé il y a 2 mois, chez un malade âgé de 45 ans, Rig..., par une asthénie progressive, de la pâleur et un amaigrissement très rapide : 25 kgs en 2 mois.

A l'examen, un seul signe : une splénomégalie énorme. La rate dépasse largement la ligne ombilicale de 3 à 4 travers de doigt ; elle est lisse, de consis-

tance presque ligneuse, et indolore au palper. Le foie est normal. Il n'y a pas d'adénopathie. La température est normale.

Examen hématologique :

Globules rouges : 2.200.000, avec anisocytose, poïkilocytose.

Hémoglobine : 47 %.

Globules blancs : 19.000, dont 59 % de polynucléaires neutrophiles ; 1 % polynucléaire éosinophile ; 33 % lymphocytes ; 7 % myélocytes à prédominance neutrophile.

R.G. 5,2 - 4,8 - 4.

Urée sanguine : 0 gr. 40.

Cholestérine : 0 gr. 80.

Temps de cinélyse à l'eau : 115 secondes.

Temps de cinélyse à la digitonine : 90 secondes.

Etude électrique :

Tube témoin	24.900 ohms
5 cm ³ + 5 unités de digitonine	id. »
+ 10 »	id. »

+ 12	»	id.	»
+ 14	»	id.	»
+ 15	»	23.700	ohms
+ 17	»	22.300	ohms
+ 19	»	20.200	»
+ 20	»	19.700	»

Les sels intraglobulaires sortent donc à 15 unités, l'hémoglobine n'apparaît qu'à 20 unités. Et l'on a, à ce moment :

$$\frac{R_{20}}{R_0} = 0,83$$

Or : $r = 3.800 \text{ ohms}$

Donc : $Q_{20} = 0,029 = 29 \text{ ‰}$

OBSERVATION N° 29

Syphilis hépato-splénique. — Mon..., âgé de 42 ans, présente depuis 6 mois un amaigrissement de 15 kgs, des poussées de fièvre à 39 pendant quelques jours, séparées par des périodes apyrétiques, une asthénie marquée, de l'œdème mailéolaire. A l'examen, on trouve une rate très augmentée de volume, lisse, indolore, assez dure, atteignant la ligne ombilicale; le foie est normal. Depuis une quinzaine de jours, est apparue une légère ascite. Toutes les réactions de diagnos-

tic du paludisme demeurent négatives, ainsi que celles du Kala Azar. La réaction de Wassermann dans le sang est fortement positive; d'ailleurs, le malade s'est ultérieurement très rapidement amélioré par un traitement spécifique : disparition de l'ascite et des œdèmes, reprise du poids, disparition de la fièvre.

N = 4.850.000; formule sanguine normale.

Hémoglobine = 70 %.

Temps de cinélyse à l'eau : 58 secondes.

Etude électrique :

Tube témoin	20.000 ohms
5 cm ³ + 1 unité de digitonine	18.850 »
+ 2 »	17.700 »
+ 4 »	16.000 »
+ 6 »	14.500 »
+ 7 »	14.000 »
+ 8 »	13.800 »
+ 10 »	13.000 »

Les sels commencent donc à sortir des globules dès l'addition de la première unité de digitonine; l'hémoglobine sort à 4 unités.

On a donc :

$$\frac{R_4}{R_0} = 0,80$$

$$\text{Or : } r = 3.800 \text{ ohms}$$

$$\text{Donc : } Q_4 = 0,029 = 29 \text{ ‰}$$

On aurait de même :

$$\frac{R_{10}}{R_0} = 0,65$$

$$Q_{10} = 0,062 = 62 \text{ ‰}$$

OBSERVATION N° 30

Kyste hydatique du foie.

Fur... âgée de 35 ans, présente depuis 2 ans, de l'asthénie, de la pâleur avec poussées de déglobulisation ayant abaissé les globules rouges jusqu'à 2 millions.

A l'examen, on trouve un foie débordant le rebord costal de 7 cm., régulier, indolore, une rate normale.

Le reste de l'examen est négatif.

Formule hématologique :

Globules rouges : 3.420.000.

Hémoglobine : 53 %.

Globules blancs : 3.600 dont 33% polynucléaires neutrophiles : 27 % polynucléaires éosinophiles ; 18 % lymphocytes ; 22 % moyens mononucléaires.

Intra dermo réaction de Casoni positive.

Wassermann dans le sang négatif.

Temps de cinélyse à l'eau : 201 secondes.

Etude électrique :

Tube témoin	27.600 ohms
5 cm ³ + 1 unité de digitonine	id. »
+ 3 »	id. »
+ 5 »	id. »
+ 7 »	id. »
+ 8 »	id. »
+ 9 »	26.400 »
+ 10 »	25.500 »

Les sels et l'hémoglobine sortent donc en même temps à 9 unités de digitonine.

Or :

$$r = 3.800 \text{ ohms}$$

$$\frac{R_{10}}{R_0} = 0,92$$

Donc : $Q_{10} = 0.013 = 13 \text{ ‰}$

OBSERVATION N° 31

Azotémie : Nephrite chronique apparue depuis un an, chez une malade de 49 ans : Min... Violette.

La malade se plaint de céphalée, de troubles digestifs à type de diarrhée, et d'asthénie progressive.

T.A. = 19-11, cœur normal.

Albuminerie = 1 gr. par 24 heures.

Urée sanguine = 1 gr. 90.

Chlorures sanguins : Chlore plasmatique 3 gr. 75.

Chlore globulaire : 1 gr. 95.

Pas d'œdème.

N = 2.310.000. Hémoglobines : 44 %.

Temps de cinélyse à l'eau : 123 secondes.

Etude électrique :

Tube témoin	24.900 ohms
5 cm ³ + 5 unités de digitonine	id. »
+ 10 »	id. »
+ 15 »	id. »
+ 20 »	24.000 »
+ 25 »	21.750 »
+ 28 »	21.200 »
+ 30 »	20.100 »

On voit que les sels commencent à diffuser à 20 unités; quant à l'hémoglobine elle apparaît à 28 unités.

On a donc :

$$\frac{R_{28}}{R_0} = 0,85$$

Or : $r = 3.750 \text{ ohms}$

Donc : $Q_{28} = 0.021 = 21 \text{ ‰}$

OBSERVATION N° 32

Azotémie. — Apparue depuis 3 mois chez une malade de 47 ans, Loc... Marie, évoluant d'une manière chronique et progressive. L'examen du fond d'œil décèle une rétinite brightique.

T.A. : 20-12 au Vaquez.

Pas d'œdèmes sous-cutanés ni viscéraux.

Albuminerie : 1 gr. 80. Cylindrurie.

Urée sanguine : 2 gr. 60.

Chlore plasmatique : 3,60. Chlore globulaire : 2,30.

Rapport chloré : 0,60.

Protéines totales : 89 gr. 20 ‰, dont 60 gr. 50 de sérine et 28 gr. 70 de globuline ; rapport protéique : 2,10.

Lipides totaux : 6 gr. 62.

Acides gras totaux : 2 gr. 75.

Cholestérine : 1 gr. 80.

R.G. : 4 - 3,6 - 2.

N : 2.430.000.

Temps de cinélyse à l'eau : 213 secondes.

Nous reproduisons fig. (11), la courbe de cinélyse.

Dans une seconde série de mesures, nous avons comme dans l'observation n °1, lavé les globules rouges avec du sérum chloruré isotonique qui nous a servi également pour préparer notre suspension globulaire. Le temps de cinélyse trouvé était de 429 secondes.

Etude électrique :

Tube témoin	22.000 ohms
5 cm ³ + 10 unités de digitonine	id. »
+ 20 »	id. »
+ 22 »	id. »
+ 23 »	21.100 »
+ 25 »	19.850 »
+ 27 »	19.000 »
+ 30 »	18.200 »
+ 32 »	18.050 »

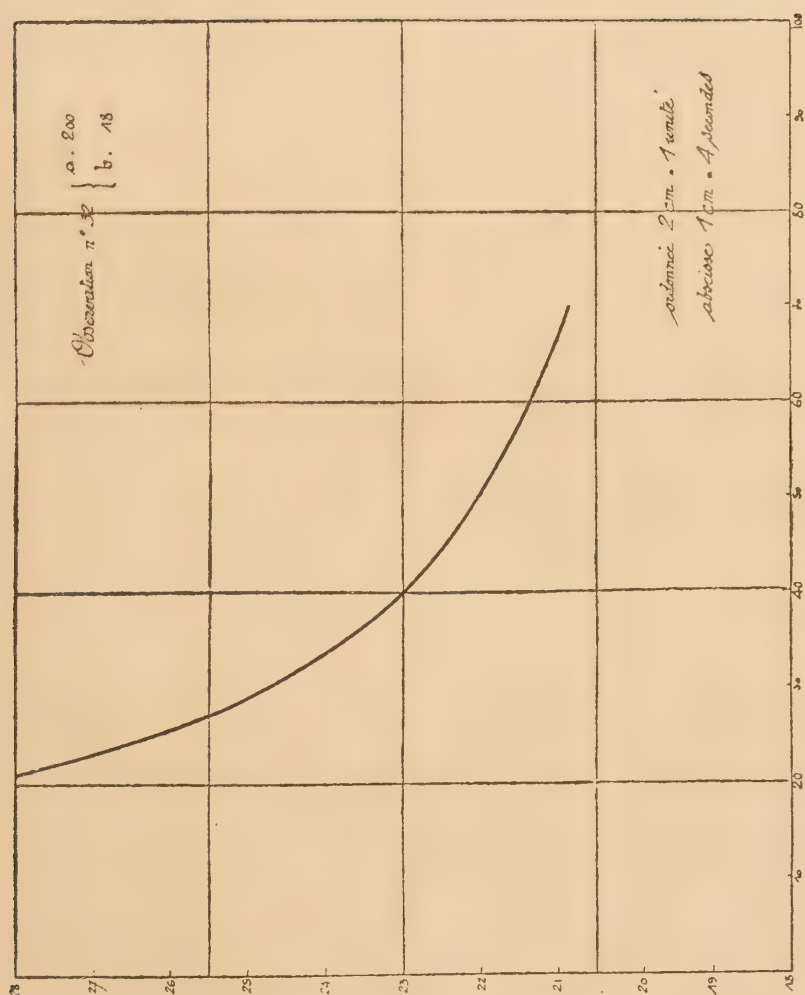


Fig. 11 — Courbe de cinelyse à l'eau (Azotémie)

Les sels sortent donc à 23 unités . L'hémoglobine à 32 unités et l'on a :

$$\frac{R_{32}}{R_0} = 0,82$$

Or : $r = 3.750 \text{ ohms}$

Donc : $Q_{32} = 0,026 = 26 \text{ ‰}$

OBSERVATION N° 33

Azotémie à évolution rapide ayant apparu depuis 4 mois chez Pet... Louis, âgé de 21 ans sans que l'on puisse vraisemblablement incriminer aucune étiologie.

Quand notre examen est pratiqué le malade est profondément asthénisé et se plaint de céphalée violente.

La T.A. est à 23-12 au Vaquez.

L'albuminurie est de 1 gr. 50 par 24 heures.

On note de légers œdèmes des membres inférieurs.

Urée sanguine 4 gr.

Chlore globulaire : 1,77. Chlore plasmatique : 3,62.
Rapport du chlore globulaire au chlore plasmatique : 0,49.

Cholestérine : 1 gr. 50.

La réaction de Wassermann dans le sang est négative.

R.G. : 4,9 — 4,7 — 3,6.

N : 1.020.000. Hémoglobine : 45 %.

Temps de cinélyse à l'eau : 556 secondes.

Etude électrique :

Tube témoin	24.000 ohms
5 cm ³ + 10 unités de digitonine	id. »
+ 20 »	id. »
+ 25 »	id. »
+ 26 »	23.000 »
+ 28 »	20.800 »
+ 30 »	19.700 »
+ 32 »	19.150 »
+ 33 »	19.000 »

On voit que les sels commencent à sortir des globules rouges à 26 unités, l'hémoglobine n'apparaît qu'à 33 unités.

On a :

$$\frac{R_{33}}{R_0} = 0,83$$

Or : $r = 3.800 \text{ ohms}$

Donc : $Q_{33} = 0,024 = 24 \text{ ‰}$

OBSERVATION N° 34

Il s'agit du même malade donc l'état s'est très rapidement aggravé. L'examen est fait 6 jours après le précédent. Le malade est dans un état de torpeur voisin du coma ; l'examen de la région précordiale décèle de gros frottements péricardiques, l'urée sanguine est à 5 gr. 60.

Cholestérine : 1 gr. 55.

R.G. : 4,7 - 4,6 - 3.

N : 990.000. Hémoglobine : 34 %.

Le malade est mort le lendemain de l'examen.

Temps de cinélyse à l'eau: 795 secondes.

Temps de cinélyse à la digitonine : 382 secondes.

Nous donnons fig. 12, les courbes de cinélyse obtenues.

Etude électrique :

Tube témoin	24.100 ohms
5 cm ³ + 10 unités de digitonine	id. »
+ 20 »	id. »
+ 30 »	id. »
+ 35 »	id. »
+ 38 »	id. »

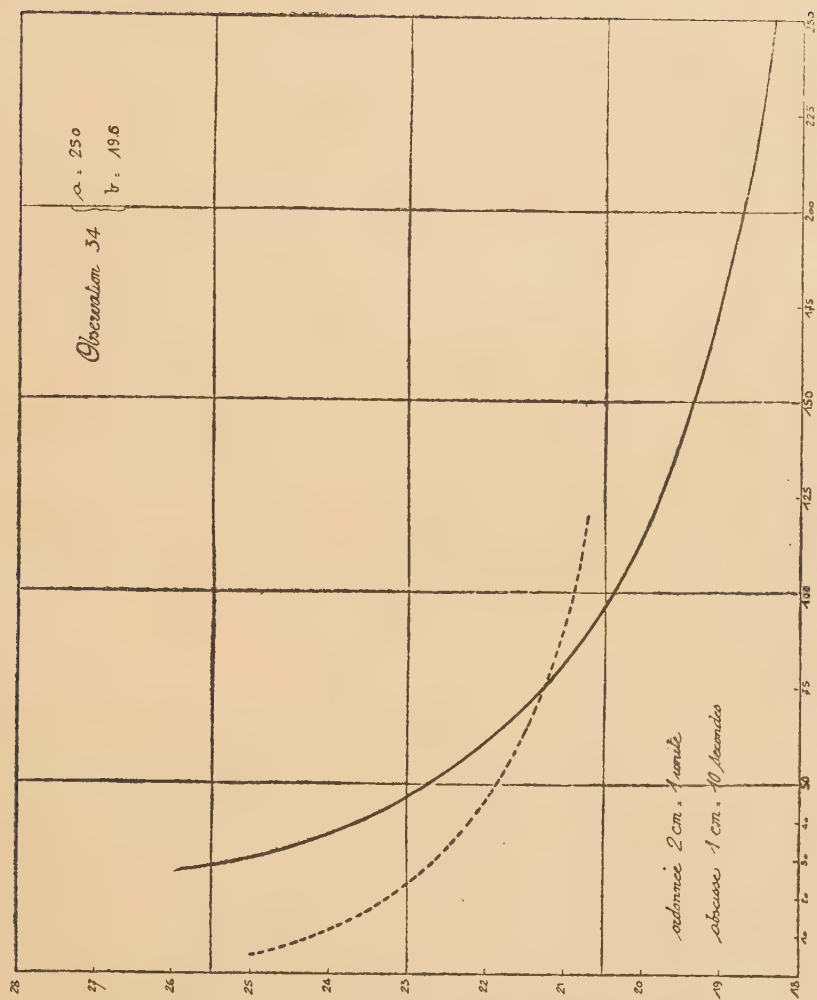


Fig. 12 — Courbe de cinelyse (Azotémie)

En trait plein : cinelyse à l'eau ; en pointillé : cinelyse à la digitonine.
(En abscisse, les coordonnées ont été réduites 2 fois 1/2 à cause de la longueur du temps de cinelyse).

+ 40	»	22.800	»
+ 44	»	21.000	»
+ 48	»	19.650	»
+ 50	»	19.200	»

On voit que les sels commencent à diffuser à 40 unités ; l'hémoglobine commence à sortir à 50 unités.

$$\frac{R_{50}}{R_0} = 0,80$$

Or : $r = 3.750 \text{ ohms}$

Donc : $Q_{50} = 0,029 = 29\%$

OBSERVATION N° 35

Hémoglobinurie paroxystique. — Il s'agit d'un malade de 48 ans, Mop..., qui présente de temps en temps, depuis 3 ans des crises typiques d'hémoglobinurie paroxystique, occasionnées parfois, mais pas toujours, par le refroidissement ; la crise éclate brusquement, par des malaises, des douleurs lombaires, des vomissements. Les urines deviennent rapidement rouges, ou noirâtres et l'on y décèle facilement la présence d'hémoglobine par les réactions de Weber et de Meyer sans trouver d'hématies à l'examen microscopique, non plus que de cylindres.

L'urée sanguine est à 0 gr. 35.

La T. A. est à 13-9 au Vaquez.

Il n'existe aucun antécédent de syphilis.

Les réactions de Wassermann, de Hecht et de Kahn sont négatives.

Notre examen est pratiqué à la fin d'une poussée ; les urines sont à peine rosées.

R. G. : 5,6 - 4,2 - 2,8.

N : 2.880.000. Hémoglobine : 67 %.

Temps de cinélyse à l'eau : 101 secondes.

OBSERVATION N° 36

Hémoglobinurie paroxystique. — Il s'agit ici de la si intéressante observation publiée le 12 janvier 1937 dans les bulletins et mémoires de la Société médicale des Hôpitaux, par MM. M. Brulé, S. Hillemand et R. Gaube, que nous remercions vivement pour nous avoir si obligeamment adressé leur malade.

Nous ne ferons que rappeler brièvement les caractères essentiels de cette observation.

Le B... Olivier, depuis le mois de novembre 1934, est sujet à des crises paroxystiques caractérisées par des douleurs violentes de l'hypochondre droit et des dou-

leurs lombaires, suivies de poussées d'ictère accompagnées d'urines très foncées.

Le syndrome s'amende en 2 à 3 jours, mais il persiste un fond de subictère.

A l'examen on trouve un foie augmenté de volume, une rate débordant les fausses cotes de 2 travers de doigt. L'anémie est nette (2.600.000 globules rouges, 60 % d'hémoglobine, 3.000 leucocytes).

Les urines contiennent de l'uroliline et de la bilirubine, les réactions de Weber et de Meyer sont très positives sans que l'examen microscopique décèle des hématies.

La résistance globulaire pratiquée avec des précautions particulières (sang recueilli dans une seringue à 37°, globules lavés à 37°, solutions chlorurées et tubes à hémolyser également chauffés à 37°) se montre normale : hémolyse initiale 4,2, complète à 3,4.

La réaction de Donath et Landsteiner faite également avec le maximum de précautions se montre positive.

Les tests d'insuffisance hépatique (épreuve de la galactosurie par le procédé de Fiessinger, épreuve de

l'eau selon la technique de Vaquez et Cottet) donnent des résultats normaux.

Les protides sont de 68 gr. 20 ‰. Les lipides de 4 gr. 68 ‰. Le cholestérol de 1 gr. 50, l'urée sanguine normale.

Le 12 février, l'examen des urines de la nuit montre l'absence d'hémoglobine, mais la présence d'hémosidéline.

Nous rappelons que le malade n'a pas eu de crise depuis les premiers jours de janvier, mais reste subictérique. Le 26 janvier nous examinons le sang de ce malade, au point de vue de la cinélyse et de l'érythrolyse, et nous pratiquons le même jour une mesure de la résistance globulaire sur les globules déplasmatisés .

H: 2.640.000. Hémoglobine : 45 %.

R. G. 4,4 - 4,2 - 3,2.

Temps de cinélyse à l'eau : 137 secondes.

Temps de cinélyse à la digitonine : 64 secondes.

Nous reproduisons fig. 13, les courbes de cinélyse obtenues.

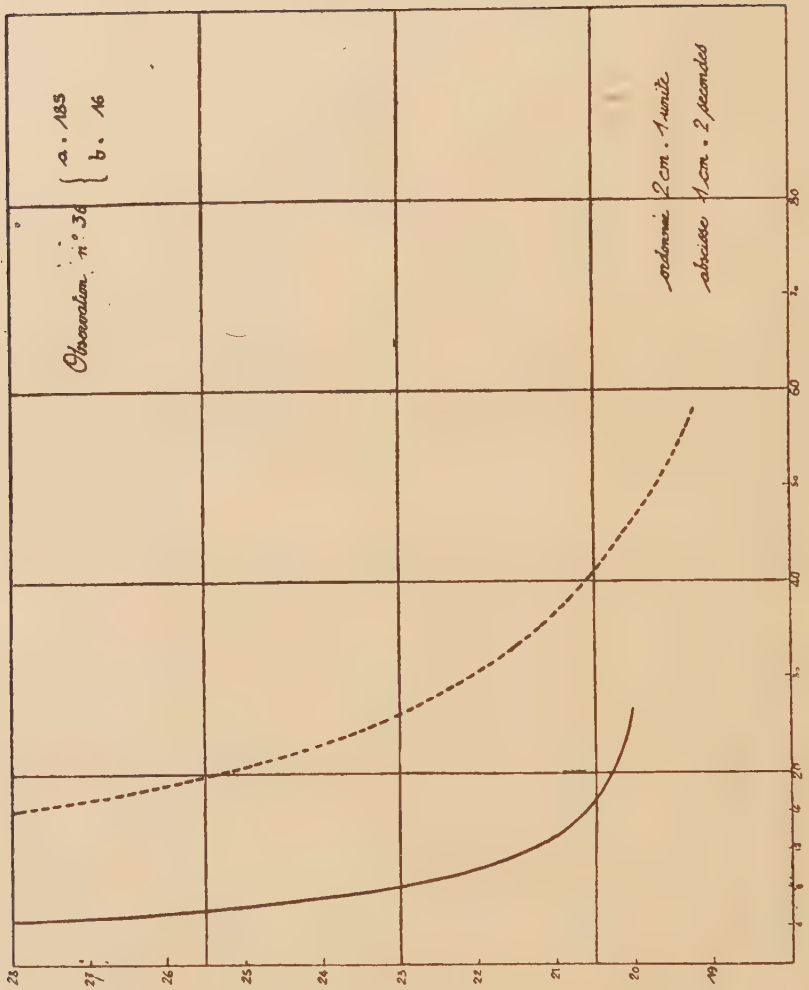


Fig. 13 — Courbe de cinélyse (Hémoglobininurie)
En trait plein : cinélyse à l'eau ; en pointillé : cinélyse à la digitonine.

Etude électrique :

Tube témoin	18.500 ohms
5 cm ³ + 2 unités de digitonine	id. »
+ 4 »	id. »
+ 6 »	id. »
+ 8 »	id. »
+ 10 »	id. »
+ 15 »	id. »
+ 20 »	id. »
+ 30 »	id. »
+ 40 »	id. »
+ 50 »	id. »
+ 55 »	id. »
+ 60 »	18.300 »
+ 65 »	16.800 »
+ 70 »	15.700 »
+ 80 »	14.000 »

On voit que les sels intraglobulaires et l'hémoglobine apparaissent en même temps à 60 unités de digitonine.

Nous avons donc, par nos méthodes, décelé des troubles profonds des globules rouges quant à leur résistance à l'hémolyse alors que nous retrouvions encore une résistance globulaire normale. Nous reviendrons, plus loin, sur l'interprétation possible de ce cas.

OBSERVATION N° 37

Ictère hémolytique toxique apparu rapidement chez une femme de 38 ans, Dur... Germaine, atteinte d'érythrémie, chez laquelle on notait une polyglobulie oscillant autour de 7.000.000, ayant même atteint 8.500.000 ; une rate débordant le rebord costal de 2 travers de doigt. Cette malade a été soumise pendant plusieurs semaines à un traitement quotidien de phénylhydrazine ; à un moment donné elle a présenté un ictère d'intensité moyenne avec urines foncées, sans décoloration des matières, ictère accompagné d'un état de fatigue marquée ainsi que d'asthénie. Huit jours après, l'ictère persistait encore, les globules rouges étaient passées de 6.800.000 à 2.320.000 et l'hémoglobine de 80 % à 43 %. C'est à ce moment que nous avons pratiqué notre examen du sang.

R. G. : 5,2 - 5 - 3.

Temps de cinélyse à l'eau : 66 secondes.

Etude électrique :

Tube témoin	23.400 ohms
5 cm ³ + 1 unité de digitonine	21.600 »
+ 2 »	21.400 »
+ 5 »	20.400 »

+ 10 »	19.800 »
+ 20 »	19.100 »
+ 30 »	18.400 »
+ 35 »	18.200 »

Les sels intraglobulaires commencent donc à diffuser dès l'addition de la 1^{re} unité de digitonine, alors que l'on n'observe l'apparition d'hémoglobine qu'à 35 unités.

A ce moment on a donc :

$$\frac{R_{35}}{R_0} = 0,78$$

Or : $r = 3.750 \text{ ohms}$

Donc : $Q_{35} = 0,032 = 32 \text{ ‰}$

On aurait de même :

$$\frac{R_{10}}{R_0} = 0,84$$

D'où l'on tire :

$$Q_{10} = 0,022 = 22 \text{ ‰}$$

OBSERVATION N° 38

Ictère hémolytique congénital (1). — Fr., âgé de 38 ans, est examiné en pleine poussée hémolytique. Le début de l'affection remonte à une vingtaine d'années; depuis ce moment-là la maladie évolue par crises d'ictère et d'anémie, entre lesquelles le malade reste toujours subictérique.

Quand nous l'examinons, l'ictère est net jaune d'or, teintant téguments et muqueuses, il ne s'accompagne ni de bradycardie, ni de prurit. Les urines sont de coloration normale et contiennent de l'urobiline. Les selles restent colorées.

L'examen révèle une splénomégalie importante ; la rate déborde les fausses côtes de 5 à 6 cm ; elle est lisse, indolore, légèrement indurée. Le foie est également hypertrophié, débordant le rebord costal de 3 à 4 cm sur la ligne mamelonnaire.

La température est normale.

L'état général du malade est assez bon. Il se plaint d'une légère asthénie depuis la réapparition de l'ictère, survenu quinze jours auparavant, à la suite d'une grippe.

(1) Nous remercions vivement M. le docteur Lamy pour nous avoir si aimablement adressé ce malade.

L'enquête familiale semble établir que la mère du malade est également atteinte de la maladie hémolytique.

Examen hématologique :

Globules rouges : 3.125.000 ; légère anisocytose ; réticulocytes : 12 % ; hématies nucléées : 3 %.

Globules blancs : 12.000 ; polynucléaires neutrophiles : 62 % ; polynucléaire éosinophile : 1 % ; mononucléaires : 35 % ; myélocytes : 2 %.

Hémoglobine : 55 %.

Résistance globulaire : 7,9 - 7,1 - 4,4.

Temps de cinélyse à l'eau : 112 secondes.

Nous reproduisons fig 14, la courbe de cinélyse.

Temps de cinélyse à la digitonine : 32 secondes.

Etude électrique.

Tube témoin	23.500 ohms
5 cm ³ + 5 unités de digitonine	id. »
+ 10 »	id. »
+ 15 »	id. »
+ 20 »	id. »
+ 25 »	id. »
+ 28 »	id. »
+ 30 »	23.200 »

On voit que les sels et l'hémoglobine commencent à diffuser en même temps, et tardivement à 30 unités de digitonine.

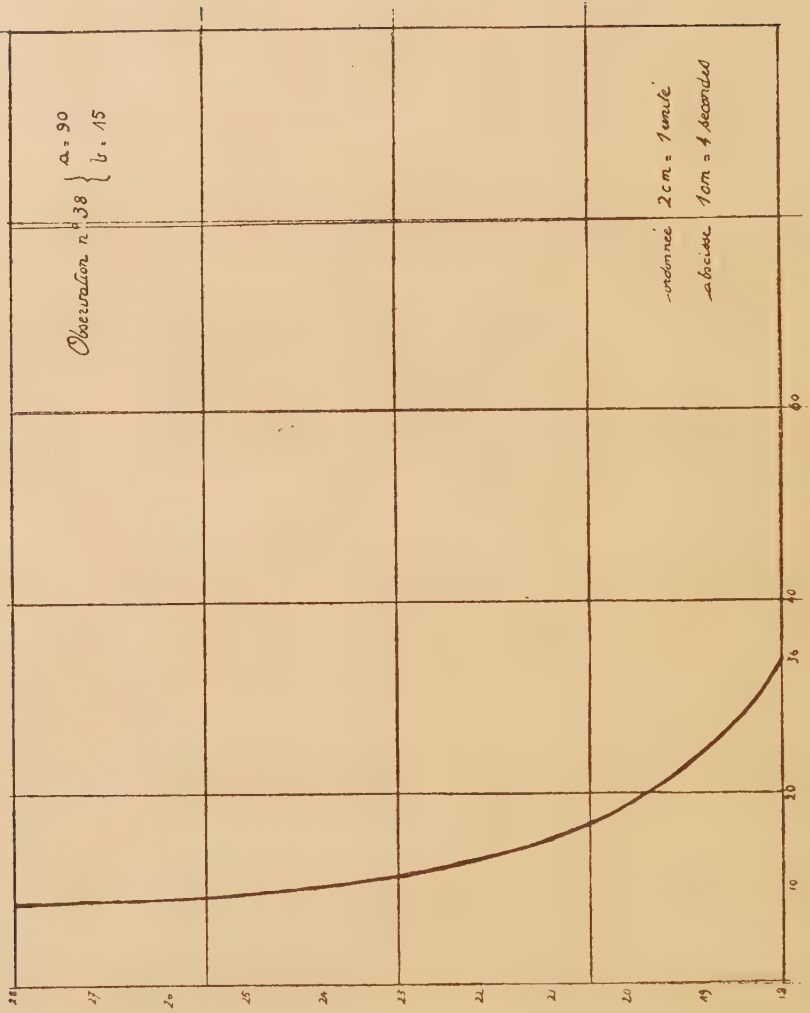


Fig. 14 — Courbe de cinelyste à l'eau (Ictère hémolytique).

SANGS NORMAUX

N° d'observation	R. G.	Cinélise à l'eau	Cinélise à la digitonine	Nombre d'u ou apparaissent les sels	Nombre d'u ou apparaît l'hémoglo.	0/00 de sels sortis quand app. l'hémo.	0/00 de sels sortis à 10 u.
1	4,6-3	67"	94"	3	10	26	26
2		72"	99"	2	12	31	28
3		84"	108"	6	14	33	20,5
4	4,8-3,2	59"	102"	2	10	30,7	30,7
5		65"		6	14	27	20
6		80"		4	8	25	29
7		70"	105"	8	16	30	16
8		72"		2	8	25	32
9	4,6-3,2	72"		4	10	26	26
10		86"	103"	3	10	29	29
11		84"	101"	5	10	22	22
12	4,4-3	79"		2	8	16	17
Moyenne		75"	101"	3,9	10,8	26,6 0/00	24,6 0/00

SANGS PATHOLOGIQUES

N° d'observations	Cas pathologiques	R. C.	Cincluse à l'eau	Cincluse à la digitonine	Nombre d'u ou apparaissent les sels	Nombre d'u ou apparaît l'hémoglo.	0/00 de sels sortis quand app. l'hém.	0/00 de sels sortis à 10 u.
13	Ictère catarr.		102+		2	12	11—	10—
14	Ictère p ^r rét.		108+		6	17	15—	10—
15	Ictère pléioct.	4,2—3,8—3	154+		40+++	250++++	27	0—
16	C. de Laenn.		76		5	8	13—	18
17	C. cardio-éth.	4,8—4,6—3	92+		7	25+	18,9	10—
18	C. (au début)	4,8—3	62					
19	Cirr. pign.		56		30++	50++++	13—	0—
20	Cirr. pign.	4,8—3,8	87		1—	5—	14—	17
21	C. hyp. mal.		248+++		12	12	0—	0—
22	Asystolie		126+	155+				
23	Aném. pern.		150++	225++				
24	Aném. de B.	4,8—4,4—3,6	119+	69—	14+	14	0—	0—
25	Aném. de B.	5,4—5—4,6	104+	74—	11	11	0—	0—
26	Aném. pern.		92+		11+	14	8—	0—
27	Aném. splén.	2,8—2,6—0,8	28—		2	10	27	27
28	Leuc. myél.	5,2—4,8—4	115+	90	15+	20+	29	0—
29	Syp. hép. spl.		58		1—	4—	29	62+
30	Ky. h. du foie		201++		9	9	0—	13—
31	Azot. (1g.90)		123+		20+	28+	21	0—
32	Azot. (2g.60)	4—3,6—2,1	213+++		23++	32++	26	0—
33	Azot. (4g.00)	4,9—4,7—3,6	556+++		26++	33++	24	0—
34	Azot. (5g.50)	4,7—4,6—3	795+++	382++	40++	50++++	29	0—
35	Hémoglob.	5,6—4,2—2,8	105+					
36	Hémoglob.	4,4—4,2—3,2	137++	64—	60++	60++++	0—	0—
37	Ict hém. tox.	5,2—5—3	66		1—	35++	32	22
38	Ict hém. con.	7,9—7,1—4,4	112+	32—	30++	30++	0—	0—

CHAPITRE V

INTERPRETATION DES COURBES DE CINELYSE

Les courbes de cinélyse que nous avons obtenues ayant été établies à partir des mesures données par le photomètre de Vernes, Bricque et Yvon, nous rappellerons d'abord que ce photomètre mesure la densité optique d'un milieu, c'est-à-dire le logarithme du rapport de l'intensité lumineuse transmise à l'intensité incidente. On sait que dans le cas de la plupart des solutions, la densité optique est proportionnelle à la concentration (Loi de Beer). Or, dans cette étude, le milieu examiné étant une suspension globulaire, on peut en première approximation assimiler cette suspension à une solution de grosses molécules et admettre que la densité optique D est proportionnelle à la concentration c en globules non hémolysés (1). On a donc ;

$$(1) \quad D = k c$$

(1) On sait du reste que d'après les lois optiques des milieux troubles à grosses particules, la quantité de lumière absorbée est proportionnelle au nombre de particules en suspension (Lord Raileigh, R. Audubert, Cheneveau, Bourtalic).

Ainsi, la densité optique directement lue au photomètre donne, multipliée par une constante k , la concentration en globules non hémolysés (k étant une constante liée à l'appareil, indépendante donc de la suspension à étudier).

Or, ayant tracé nos courbes de cinélyse en portant en abscisse le temps t compté en secondes et en ordonnées les mesures de la densité optique D , nous avons facilement établi que ces courbes étaient des *hyperboles* équilatères ; (l'erreur moyenne d'assimilation de ces courbes à des hyperboles est inférieure à 0,10, ce qui représente pour des courbes expérimentales, une très satisfaisante précision). Toutes les courbes de cinélyse constituent donc une même famille de courbes d'équation :

$$(2) \quad D = \frac{a}{t} + b \quad (1)$$

a et b étant des constantes sur la signification desquelles nous reviendrons.

(1) Cette formule montre qu'au temps $t = 0$, D aurait une valeur infinie, alors qu'en réalité D bien que très grand à ce moment (suspension globulaire très opaque au début) est une quantité finie, si bien qu'en toute rigueur la formule (2) n'est pas applicable au voisinage de $t = 0$, et devrait être remplacée par :

$$D = \frac{a}{t + s} + b$$

s étant un temps très petit ; il serait illusoire de vouloir déterminer ce paramètre, car dans la zone de grande opacité la lecture

Nous donnons ci-contre le tableau des valeurs trouvées pour a et b à partir des courbes obtenues.

Tableau des valeurs de a et de b

N° D'OBSERVATION	a	b
	Taux des globules à longues cinélyse	Constante de préparation
1	100	14
2	69,5	17
5	80	14
15	20,5	20
21	139,4	18,5
22	310	10,7
23	323	11,6
32	200	18
34	250	19,6
36	185	16
38	90	15

au photomètre est pratiquement impossible. D'ailleurs, la formule (2) rend compte des résultats expérimentaux d'une manière tout à fait satisfaisante dans une grande échelle de temps et à partir d'un temps égal à 25 à 30 % du temps total d'hémolyse.

Il est d'ailleurs probable que dans sa partie initiale le phénomène n'est pas représenté par une courbe hyperbolique : les courbes de temps dilution données par Ponder pour des hémolyses provoquées par de la saponine, s'incurvent en effet très légèrement en *s* italique au début de l'hémolyse.

Si l'on examine ce tableau on est tout d'abord frappé des très légères variations de b , qui se montre presque constant et dont la valeur moyenne est :

$$b = 15,8 \pm 1,2$$

Cette constante b doit, pensons-nous, caractériser principalement la densité optique du milieu examiné sans les globules, milieu formé en gros d'une partie de sérum glucosé isotonique pour 10 parties d'eau ; ce milieu étant toujours le même, il n'est pas étonnant que b varie si peu d'une expérience à l'autre : b est donc bien une constante de préparation.

Par contre, les valeurs de a montrent de considérables variations suivant le sang examiné ; a doit donc vraisemblablement représenter un facteur spécifique du processus hémolytique de chaque sang. Quelle est donc la signification de ce facteur ? Des formules (1) et (2) on peut tirer :

$$(3) \quad k c = \frac{a}{t} + b$$

Si nous dérivons cette formule par rapport au temps t , nous obtenons :

$$k \frac{dc}{dt} = - \frac{a}{t^2}$$

c'est-à-dire :

$$(4) \quad - \frac{dc}{dt} = - \frac{a}{kt^2}$$

Or c représentant la concentration en globules non hémolysés, $-\frac{dc}{dt}$ exprime la vitesse de destruction globulaire. En effet, si c_0 est la concentration initiale, c la concentration à l'instant t , la vitesse v d'hémolyse sera exprimée par l'équation :

$$V = \frac{d(c_0 - c)}{dt} = - \frac{dc}{dt}$$

D'autre part, en remplaçant t dans l'équation (4) par sa valeur tirée de l'équation (3) on a :

$$(5) \quad v = \frac{(kc-b)^2}{ka}$$

On voit donc que a représente bien une constante de vitesse du processus hémolytique, facteur spécifique de chaque sang et que la vitesse de destruction globulaire sera d'autant plus grande que a sera plus petit (pour un nombre c donné).

Mais surtout, en examinant la formule (5) on voit que plus a est grand, plus grand est le nombre c de

globules non encore détruits à l'instant t , c'est-à-dire de globules résistant quant à leur cinélyse. a renseigne donc sur le nombre relatif de globules à longue cinélyse et nous verrons plus tard l'importance de cette constatation.

En examinant la formule (5) on voit que la réaction d'hémolyse se présente au point de vue de la cinétique chimique comme bimoléculaire (nous avons déjà vu à l'historique de cette question les discussions relatives à cette notion). Dans l'état actuel de nos connaissances il est difficile de donner une explication de l'ordre de la réaction, mais nous pensons que cette voie permettra peut-être de pénétrer le mécanisme intime de l'hémolyse.

COURBES LOGARITHMIQUES

Si l'on exprime les résultats en coordonnées logarithmiques on arrive à une représentation simple du phénomène de cinélyse. De la formule (2) on peut tirer :

$$(6) \quad \log (D-b) = - \log t + \log a$$

Si l'on porte les valeurs de $\log. t$ en abscisses et de $\log. (D-b)$ en ordonnées on obtient comme le montre la fig. 15, des droites parallèles et de même pente

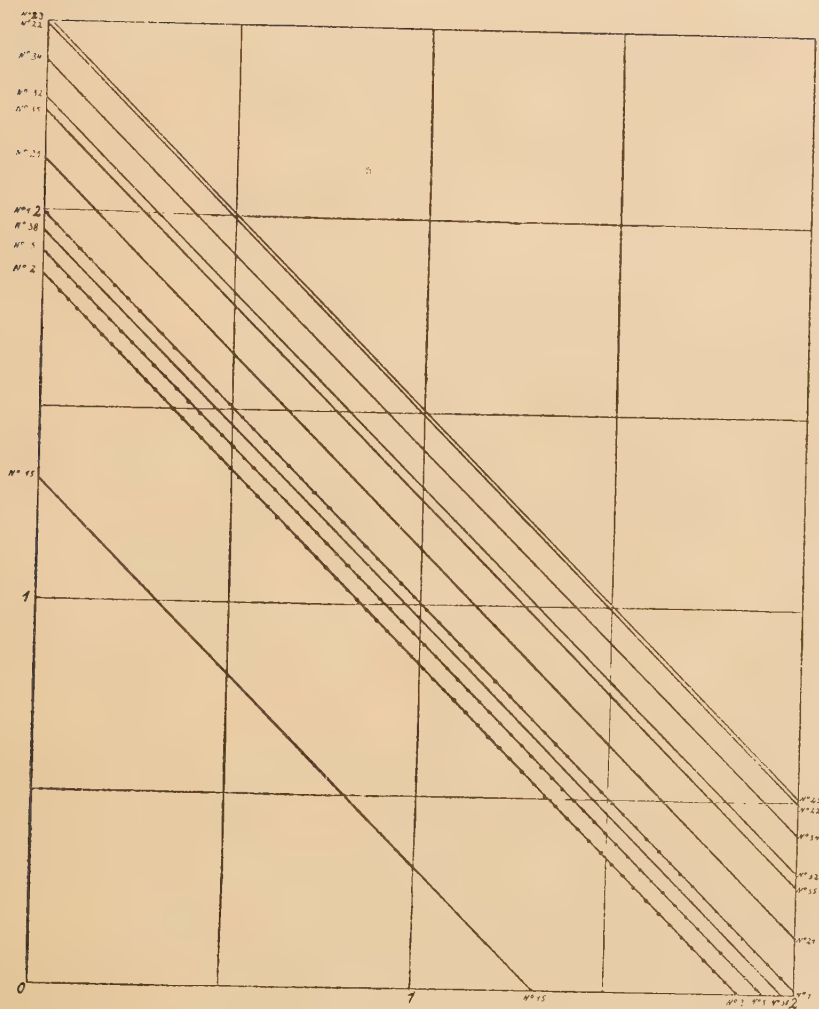


Fig. 15 — Représentation logarithmique des courbes de cinelyse.
(En trait pointé les droites correspondant à des sangs normaux).

égale à : — 1, mais dont les ordonnées à l'origine sont différentes et caractéristiques de chaque sang examiné.

RESISTANCE GLOBULAIRE ET COURBES DE CINELYSE

Les calculs précédents nous ont donc conduit à une formule simple permettant de déterminer à chaque instant le nombre de globules non encore hémolysés. Nous avons cherché si des renseignements précis à ce sujet pouvaient être obtenus par ailleurs à partir des expériences classiques déterminant la résistance globulaire.

Or, le nombre de globules hémolysés qu'on obtient par cette méthode peut, comme nous allons le montrer, être représenté par certaines familles de courbes.

La fig. 16 correspond aux courbes bien connues de la résistance globulaire, obtenues en portant en abscisses les concentrations x des solutions hypotoniques chlorurées, et en ordonnées les pourcentage y d'hémoglobine sortie ; soit $y = f(x)$ l'équation de ces courbes en s italique.

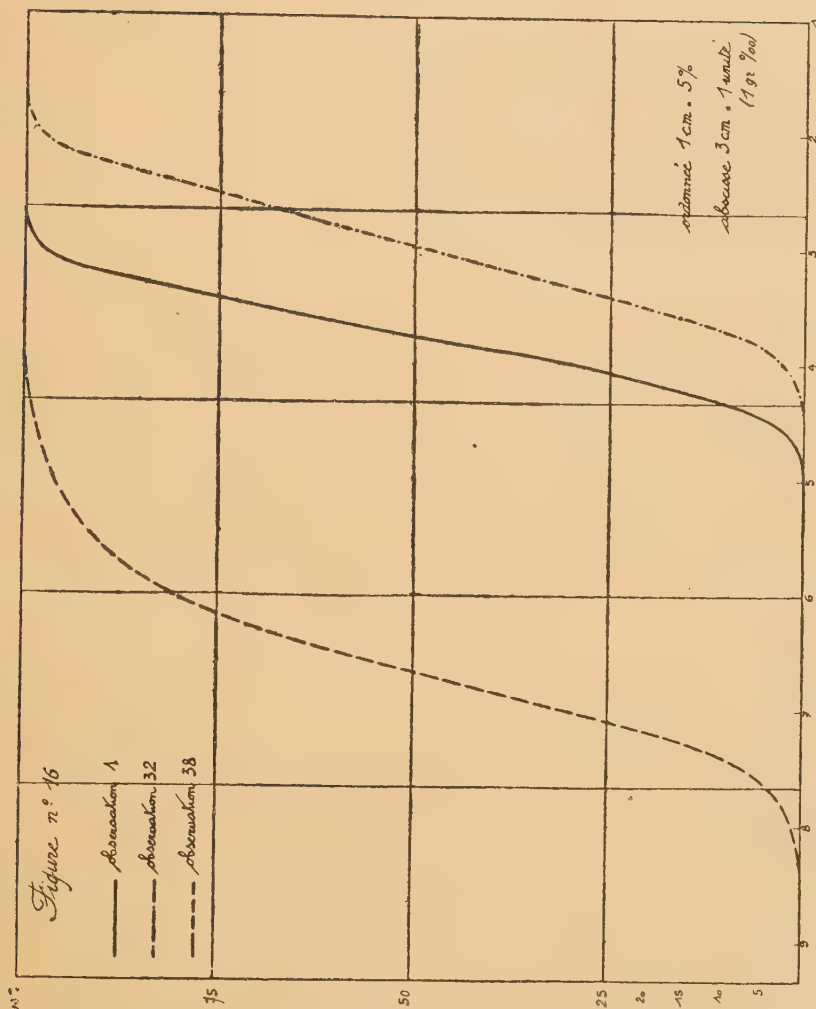


Fig. 16 — Courbes de résistance globulaire.
 (en ordonnée les taux d'hémoglobine sortie ; en abscisse les pourcentages
 des solutions chlorurées).

La quantité z de globules hémolysées au cours du phénomène est donnée par l'équation :

$$z = Ky$$

K étant une constante.

Ce raisonnement postule que l'action hémolysante des solutions hypotoniques sur les globules est brutale ; cette hypothèse nous semble suffisamment corroborée par les observations filmées de Comandon.

Si l'on cherche à connaître la courbe $\varphi(x)$ représentant le nombre des globules hémolysées en fonction des variations de la concentration x des solutions chlorurées employées, on obtient :

$$dz = \varphi(x) dx$$

où dz représente le nombre de globules détruits par une variation dx de la concentration saline. De cette équation on tire :

$$(7) \quad \varphi(x) = \frac{dz}{dx} = K \frac{dy}{dx}$$

Il est donc facile d'obtenir la fonction $\varphi(x)$ en construisant la courbe dérivée de la fonction $y = f(x)$.

Cette courbe $\varphi(x)$ s'obtient en calculant le coefficient angulaire $tg \alpha$ de la tangente en chaque point de

la courbe $y = f(x)$; les valeurs de $tg \alpha$ sont alors portées en ordonnées, les abscisses restant les mêmes. Les courbes $\varphi(x)$ ainsi tracées sont des courbes en cloche qui nous permettent de mieux comprendre le comportement globulaire vis-à-vis des solutions salines hypotoniques. (Voir figure n° 17.)

« SENSIBILITE GLOBULAIRE » A L'HEMOLYSE

On est ainsi logiquement amené à définir une grandeur qu'on pourrait appeler la sensibilité globulaire S, qui est d'autant plus grande que le nombre de globules détruits est grand lorsque la variation saline correspondante est elle-même plus petite. On a donc ainsi :

$$S = \limite \text{ de } \frac{\Delta z}{\Delta x} \text{ quand } \Delta x \rightarrow 0$$

c'est-à-dire que S est la dérivée de z par rapport à x :

$$S = \frac{dz}{dx}$$

Ainsi les courbes $\varphi(x)$ que nous avons obtenues représentent donc la sensibilité globulaire du sang étudié, en fonction des variations de concentration chlorurée. On voit que la sensibilité S passe par un

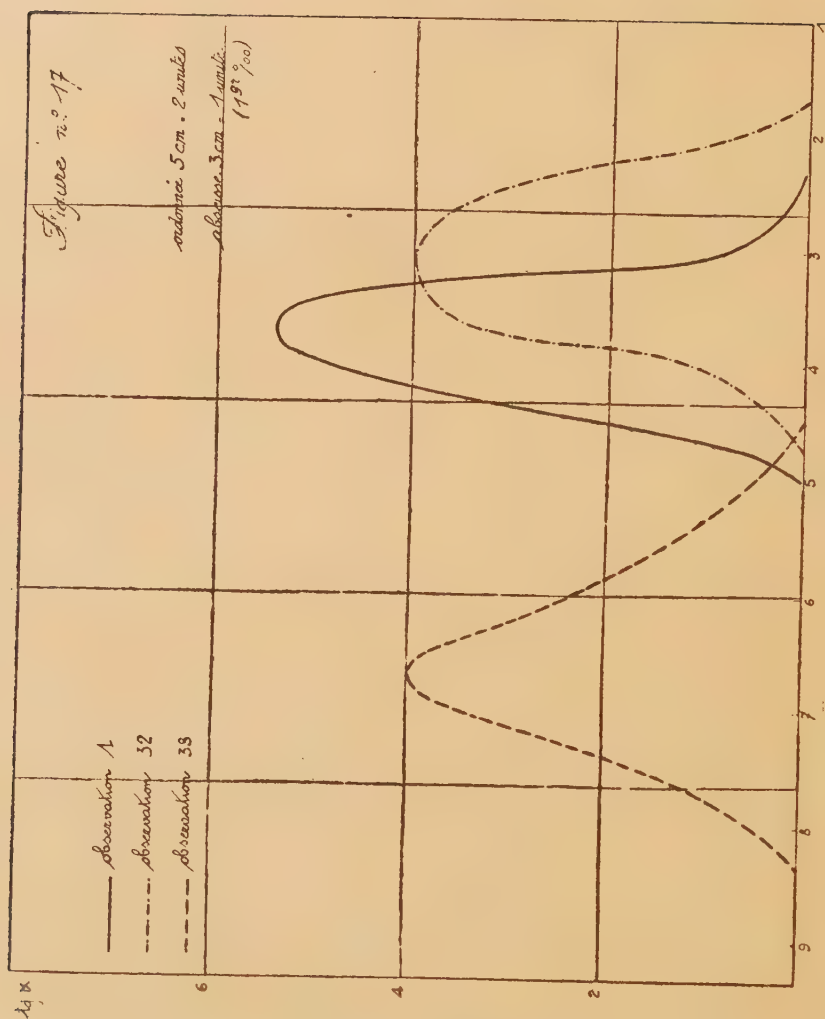


Fig. 17 — Courbes de sensibilité globale.

maximum qui correspond à une concentration saline optima, autrement dit cette concentration correspond au plus grand nombre de globules atteints par le processus hémolytique dans l'échelle de concentrations décroissantes.

Cette notion de sensibilité qui découle immédiatement de la nature des courbes colorimétriques $f(x)$ peut être rattachée à celle généralement utilisée de la résistance globulaire R , et l'on a :

$$R = \frac{1}{S}$$

A ce propos nous rappellerons que Monsieur le Docteur May, dans sa thèse, a obtenu des courbes d'allure semblable en portant en ordonnée l'accroissement de la teneur en hémoglobine d'un tube à l'autre, il a ainsi opéré sur des quantités finies alors que nous avons opéré sur des infiniment petits en étudiant la courbe dérivée.

D'autre part, il est intéressant de noter, en se reportant à la fig. 17, que la courbe $\varphi(x)$ tracée à partir du sang normal n°1., présente un maximum nettement plus grand que les courbes $\varphi(x)$ des sangs pathologiques. Ce qui correspond à la présence dans le sang normal d'un plus grand nombre de globules à résistance moyenne; alors que pour les courbes de sangs pathologiques les maxima plus faibles indiqueraient

un nombre relativement plus petit de globules de résistance moyenne, fait dont pourraient peut être rendre compte la destruction et le renouvellement sans doute plus ou moins rapide dans ces cas, des éléments figurés du sang.

Ainsi donc, nous avons obtenu d'une part des courbes de cinélyse et d'autre part des courbes de sensibilité globulaire nous renseignant toutes deux sur la même grandeur, à savoir le nombre de globules atteint par le processus hémolytique.

Or, ni la forme de ces courbes ni leurs constantes n'ont, comme on le voit facilement, aucune relation entre elles. Il n'existe donc, comme nous l'avions déjà pressenti par la simple lecture des résultats obtenus, aucune concordance entre la cinélyse, étude de la cinétique de l'hémolyse, et la résistance globulaire, mesure des états d'équilibre du processus hémolytique.

Si d'autre part on examine les résultats des mesures électriques qui nous renseignent sur l'érythrodialyse, étude des états d'équilibre correspondant à la sortie des sels, et si on les rapproche des données fournies par la cinélyse et la résistance globulaire, on est amené pour l'interprétation de ces divers phénomènes à l'hypothèse suivante : il existerait dans le phénomène global et si complexe de l'hémolyse plu-

sieurs processus dont les constantes de vitesse seraient très différentes, et qu'on ne peut donc saisir qu'en employant des moyens d'investigation variés.

N.-B. — Pour éviter toute confusion nous rappelons que dans le processus classiquement étudié de la sorte de l'hémoglobine, on a mis en évidence les variations de la résistance globulaire suivant l'agent hémolytique employé ; on en a conclu à la multiplicité des fragilités globulaires d'un même sang. Or, cela représente simplement les différents aspects d'un seul et même processus : à savoir la résistance globulaire vis-à-vis de diverses substances hémolysantes, comme par exemple les différentes solubilités d'un même corps dans des solvants variés. Par contre, notre étude vise des processus eux-mêmes distincts qui rentrent comme facteurs dans le phénomène si complexe de l'hémolyse.

En résumé nous voyons que les courbes de cinélyse sont des hyperboles équilatères dont un des coefficient a représente pour ainsi dire le taux des globules à longue cinélyse. Nous voyons d'autre part qu'entre ces courbes et celles que l'on peut tirer de la résistance globulaire il ne peut y avoir aucun rapport. Les notions de cinélyse et de résistance globulaire représentent donc bien des faces différentes du phénomène hémolytique.

CHAPITRE IV

INTERET PHYSIO PATHOLOGIQUE DE LA CINÉLYSE

Bien qu'à leur début les études sur la cinélyse, par les résultats qu'elle nous ont permis d'atteindre, nous semblent déjà présenter un intérêt général tant clinique que physiologique. Nous envisagerons ici les différents aspects sous lesquels il s'est révélé au cours de cette étude, espérant que de nouvelles observations viendront ultérieurement compléter ces premiers résultats et livrer peut-être la signification profonde de la cinélyse.

Nous commencerons d'abord par rappeler que le temps de cinélyse de globules provenant de sangs normaux (lavés au sérum glucosé, puis laqués à l'eau) est en moyenne de 75 secondes ; (il varie dans nos observations de 59 secondes à 86 secondes, aussi considérons-nous comme anormaux des temps de cinélyse inférieurs à 55 secondes et supérieurs à 90 secondes). Il faut insister sur le fait que le temps de cinélyse *in vitro* est fonction :

1° du mode de préparation des globules (il diffère très sensiblement suivant que ceux-ci sont lavés puis mis en suspension dans du sérum glucosé ou chloruré).

2° de la substance hémolysante. Nous avons, dans quelques observations, utilisé des solutions de digitonine à 0,0125 % dans du sérum glucosé ; le temps de cinélyse normal est en moyenne de 101 secondes. Mais fait intéressant à souligner, les temps de cinélyse à l'eau et à la digitonine, dans les différents syndromes cliniques étudiés n'ont montré aucun rapport entre eux : tantôt en effet, ces cinélyses sont toutes deux augmentées, mais non d'une manière proportionnelle ; tantôt, comme nous l'avons constaté dans deux anémies pernicieuses (observations n° 23 et 24) dans une hémoglobinurie paroxystique (observation n° 36), et plus nettement encore dans un ictère hémolytique congénital (observation n° 38), les variations des cinélyses à l'eau et à la digitonine sont de sens contraire : la cinélyse à l'eau y était allongée, celle à la digitonine par contre y était diminuée. Cette dissociation est-elle le fait d'un processus plus grave d'hémolyse ? Nous ne pouvons encore l'affirmer étant donné l'état de nos connaissances, mais il paraît clair qu'il n'y a pas pour un un même sang, *une* cinélyse, mais

(1) Mais comme nous l'avons déjà dit, quand nous employons le mot cinélyse seul, il s'agit de cinélyse à l'eau.

des cinélyses (1), de même qu'il n'y a pas une fragilité globulaire mais des fragilités globulaires suivant la substance hémolysante employée.

Le graphique n° 18 représente les moyennes des temps de cinélyse à l'eau correspondant à divers syndromes pathologiques.

Essayons maintenant de déterminer la portée d'ensemble que peut prendre en clinique et en physiologie la notion de cinélyse.

1° INTERET DE PATHOLOGIE GENERALE

On sait l'importance de l'hémolyse dans presque tous les chapitres de la pathologie, et la multiplicité des travaux qu'elle a suscités. Il n'en reste pas moins que le seul moyen utilisé jusqu'alors en pratique pour déceler le caractère hémolytique des globules rouges est la mesure de la résistance globulaire. Or, comme nous l'avons montré à plusieurs reprises, cette méthode classique n'envisage qu'un seul aspect du phénomène si complexe qu'est l'hémolyse. L'étude de la cinélyse, abordant l'aspect cinétique du problème, apporte un moyen entièrement nouveau d'exploration de l'hémolyse, permettant de l'étudier à des points de vue dont la résistance globulaire ne peut rendre compte. Aussi ne faut-il pas s'étonner de la voir déceler des perturbations du comportement hé-



Fig. 18 — Moyenne des temps de cinelysty des divers cas pathologiques étudiés.

molytique des hématies là où la résistance globulaire demeurerait normale, par exemple dans les azotémies.

Nous avons déjà signalé que cette étude était faite *in vitro*; toutes les objections classiques visant ce mode expérimental y peuvent donc être soulevées, mais les conditions d'expérimentation demeurant les mêmes, la valeur comparative des résultats obtenus reste entière. Néanmoins nous pensons qu'il serait du plus haut intérêt de compléter cette étude *in vitro* par celle *in vivo* et que cela permettrait peut-être de mieux saisir la nature réelle du processus hémolytique.

2° INTERET NOSOLOGIQUE

La valeur de la méthode est bien mise en relief par ses applications cliniques qui nous ont conduit à distinguer dans l'ensemble des différentes anémies décrites une forme bien spéciale caractérisée par une résistance globulaire particulièrement augmentée accompagnée d'une cinélyse anormalement rapide. C'est d'ailleurs le seul cas de cinélyse diminuée que nous ayons trouvé, tous les autres sangs pathologiques étant en effet caractérisés par une longue cinélyse. Si nous ajoutons le tableau clinique de cette anémie : fièvre marquée, splénomégalie très prononcée, évolution rapide, nous pouvons identifier ainsi un véritable type d'anémie que seule la cinélyse nous a permis de différencier.

Cette observation nous autorise à croire qu'une étude systématique de toutes les anémies du point de vue de la cinélyse permettrait peut-être d'arriver à une classification intéressante dans un domaine aussi complexe et parfois aussi obscur ; travail que nous nous proposons d'ailleurs d'aborder ultérieurement.

3° INTERET PATHOGENIQUE

Comme nous l'avons déjà exposé, le facteur a , parametre variable de nos hyperboles de cinélyse, nous renseigne sur le nombre relatif de globules rouges à longue cinélyse ; si d'autre part on tient compte que le temps total de cinélyse mesuré représente le temps d'hémolyse complète des globules les plus résistants (1), et que précisément l'allongement de la cinélyse caractérise pour ainsi dire la presque totalité des cas pathologiques étudiés, on est autorisé à conclure que *la valeur de a est fonction du nombre de globules rouges pathologiques.*

On comprend dès lors que la connaissance simultanée du temps de cinélyse et de la valeur de a renseigne à la fois sur le degré de l'état pathologique des globules et sur le nombre relatif de globules atteints ; notion des plus importante pour apprécier le fonctionnement des organes hématopoïétiques.

(1) Bien entendu résistant est pris ici dans son sens courant et non dans celui qu'il a dans le terme de résistance globulaire.

Un exemple illustre bien l'importance du facteur α et sa signification : dans l'observation n° 22, il s'agissait d'un asystolique avec légère cyanose et gros œdèmes ; le temps de cinélyse y était un peu allongé (126 secondes), mais le facteur α par contre, y était particulièrement grand et égal à 310. Or il semble bien évident que les globules rouges placés dans des conditions d'hématose et plus particulièrement d'échanges si défectueux, soient atteints dans leur plus grande majorité : fait dont vient bien rendre compte l'augmentation si grande du facteur α .

On conçoit donc toute l'importance que présente la notion de cinélyse au point de vue clinique et pathologique. C'est ainsi que la méthode cinélytique vient souvent confirmer les résultats de la mesure de la résistance globulaire (dans les cas, par exemple, d'ictères hémolytiques ou d'ictères par rétention), sans cependant que les variations de la cinélyse soient de même ordre de grandeur que celles de la résistance globulaire, ni parallèles à celle-ci : cinélyse et résistance globulaire viennent déceler toutes deux le processus hémolytique en cause, mais ne révèlent certes pas comme nous l'avons déjà dit, la même face de ce processus.

Mais surtout la méthode cinélytique nous a permis d'établir l'existence de perturbations hémolytiques des globules rouges tant dans les cas où elles étaient

considérées comme inexistantes, que dans certains processus cliniques où l'on soupçonnait des troubles de l'hémolyse que la mesure de la résistance globulaire ne confirmait pas.

La cinélyse appliquée à l'étude de *l'hémoglobinurie paroxystique* nous a en effet permis de constater des troubles hémolytiques des globules rouges là où la résistance globulaire normale, et l'existence par contre, d'une réaction de Donath et Lansteiner positive, pouvaient incliner vers l'hypothèse d'hémolysines siriques seules responsables de la maladie (voir observation n° 36). Sans vouloir encore interpréter ces résultats, que nous n'oserions d'ailleurs généraliser n'ayant eu l'occasion d'étudier que deux cas d'hémoglobinurie paroxystique dont l'un présentait déjà une résistance globulaire diminuée (observation n° 35), nous croyons cependant que l'hémoglobinurie paroxystique comporterait peut-être bien comme le conclut Stieffel dans sa thèse, à la fois des hémolysines sérriques et des troubles d'ordre hémolytique des globules rouges ; mais qu'il faudrait pour déceler ceux-ci multiplier les méthodes d'examen et ne pas se contenter de la mesure de la résistance globulaire qui n'apprécie qu'un seul facteur de l'hémolyse : facteur statique de fragilité vis-à-vis des solutions hypotoniques. L'hémoglobulinurie paroxystique envisagée ainsi s'ap-

parenterait donc bien aux autres processus d'hémolyse : ictères hémolytiques, anémies hémolytiques.

Cette observation nous porte à croire que dans les cas d'*ictères hémolytiques* où la résistance globulaire demeure normale, l'étude de la cinélyse viendrait de même apporter la signature du caractère hémolytique des hématies.

Il est également intéressant de rappeler que nous avons trouvé une légère augmentation de la cinélyse dans les *anémies de Biermer* que nous avons étudiées, cela venant, semble-t-il, bien montrer la place du facteur hémolytique dans la pathogénie de ces anémies.

Par contre l'anémie des *cirrroses* atrophiques que nous avons examinées ne semble pas relever d'une longue cinélyse. Mais dans une forme de cirrhose hypertrophique maligne, nous avons trouvé un allongement très important du temps de cinélyse (observation n° 21). Ces observations, certes, devraient être multipliées pour nous permettre des déductions d'ordre pathogénique.

Mais c'est appliquée à l'étude des *azométies* que la cinélyse nous a fourni les résultats les plus intéressants. On sait en effet combien le facteur hémolytique

a été discuté dans la pathogénie de l'anémie des azotémiques. Mais comment en vérité pouvoir l'affirmer, alors que la résistance globulaire y était le plus souvent normale (parfois cependant très légèrement augmentée ou diminuée), que la présence d'hémolysines seriques n'y était pas constatée, et que la bilirubine du sérum demeurait normale (mesurée par la méthode de Van den Berg) Ainsi, n'ayant aucun argument décisif en faveur du processus hémolytique, semblait-il plausible de le rejeter de la pathogénie de ces anémies (voir thèse de Perreau). L'étude cinétytique nous a permis de constater un allongement considérable du temps d'hémolyse (allant jusqu'à dix fois le chiffre normal pour une azotémie de 5 gr. 60) et en suivant plusieurs cas, d'observer un certain parallélisme entre le degré de l'azotémie et l'accroissement de la cinélyse. Quant au coefficient α , il nous a paru aussi augmenté dans les azotémies, et en rapport également avec le taux de l'urée sanguine. Ces résultats semblent donc bien justifier l'hypothèse d'une destruction globulaire à l'origine de l'anémie des azotémiques.

4° INTERET PRATIQUE

Une méthode d'examen mise au service de la clinique journalière, pour répondre à cette fin, doit être

rapide, d'interprétation facile et immédiate, de maniement expérimental aisé, et fournissant des résultats sans aucune ambiguïté. La mesure de la cinélyse répond à ces exigences, tout en nécessitant un appareillage adéquat afin d'obtenir une précision suffisante. (D'ailleurs le photomètre de Vernes, Bricque et Yvon, qui peut être utilisé à cette fin, rentre de plus en plus dans la pratique médicale.)

La cinélyse, en plus de sa signification pathogénique peut être considérée comme une véritable méthode clinique qui peut nous donner des renseignements tant dans le domaine diagnostique que pronostique et thérapeutique.

En effet, au point de vue diagnostique nous avons vu que seule la cinélyse nous a permis d'identifier une forme spéciale d'anémie. Peut-être sera-t-il possible par une étude systématique faite sur une grande échelle de cas pathologiques d'étendre ce domaine d'application.

En examinant les rapports de la cinélyse et de l'évolution clinique on est amené à dégager une véritable *valeur pronostique* de la méthode. Nous avons vu en effet le temps de cinélyse augmenter dans des proportions anormalement grandes avec le taux de l'azotémie chez un même malade. On est donc porté à conclure à la gravité du pronostic d'une cinélyse très prolongée.

A côté de ce premier facteur, un second facteur de non moindre valeur : α , nous révélant le nombre relatif de globules atteints viendra également prendre toute son importance dans l'appréciation du pronostic, par exemple, dans les anémies, les azotémies., etc.

Il est donc légitime de suivre par la cinélyse l'évolution d'un syndrome sous l'influence thérapeutique : hépatothérapie et transfusions chez les anémiques, irradiation chez les leucémiques, splénectomie dans les ictères hémolytiques, etc.

5° INTERET PHYSIOLOGIQUE

Comme nous l'avons déjà dit le point de vue cinétique de l'hémolyse a déjà été étudié par quelques physiologistes. Peut-être que les résultats obtenus par l'application de cette étude à la pathologie, pourront, envisagés du point de vue physique et biologique, éclairer la signification même de la cinélyse.

Nous croyons intéressant à ce propos de rappeler l'observation si curieuse faite par le professeur Portier et ses élèves, à savoir que lorsque certains poissons (salmonidés) passent d'un milieu riche en chlorure de sodium à un milieu hypotonique, ils maintiennent l'équilibre osmotique de leur sang grâce à une augmentation de leur azotémie. Si nous rapprochons cette constatation de l'allongement de la cinélyse observé

dans les cas d'azotémie, nous pensons que par cette voie on pourra peut-être mieux comprendre le mécanisme intime de la cinélyse.

Il serait également intéressant à cette fin, d'étudier l'influence sur la cinélyse des différents agents physiques et chimiques agissant sur les globules rouges : tels que par exemple la chaleur, les caustiques, les flocculants, etc.

En résumé nous voyons que la cinélyse présente un intérêt général au point de vue pathogénique, clinique et physiologique, et c'est seulement en multipliant les recherches dans cette voie qu'on pourra peut-être dégager et préciser tout ce que peut donner cette méthode qui paraît si riche de possibilités.

CHAPITRE VII

L'ERYTHRODIALYSE

Comme nous l'avons déjà dit, la méthode employée pour la mesure de l'érythro dialyse des sels est assez simple, mais par contre de maniement attentif et un peu long. En outre, la difficulté de principe dont nous avons déjà parlé, à savoir la sortie spontanée des sels d'abord, puis de l'hémoglobine en milieu sucré même isotonique, malgré toutes les précautions prises, rend très délicate l'interprétation des résultats.

Nous essaierons cependant de grouper les résultats obtenus et de voir quelle peut être leur portée clinique et physiologique.

Nous rappellerons d'abord que dans les sangs normaux les sels intraglobulaires commencent à sortir dans le milieu ambiant après addition en moyenne de 4 à 5 unités de digitonine et l'hémoglobine après 10 à 12 unités ; c'est-à-dire que *les sels commencent à diffuser nettement avant l'hémoglobine*. Lorsque l'hémoglobine apparaît les globules rouges ont perdu de 2 à 3 % en moyenne de leurs sels.

En examinant les résultats obtenus par l'application de la méthode aux sangs pathologiques nous pouvons distinguer quatre cas :

Premier cas : Retard simultané de la sortie des sels et de l'hémoglobine. Tantôt les valeurs de ces retards semblent **proportionnelles** (observations n^{os} 28, 31, 32, 33, 34), tantôt il paraît y avoir une *dissociation relative* entre ces deux retards, la diffusion de l'hémoglobine subissant le plus souvent un retard plus considérable que celle des sels (observations n^{os} 15, 17 19).

Deuxième cas : Sortie simultanée des sels et de l'hémoglobine. Autrement dit il y a dans ces cas, d'ailleurs nombreux, retard dans la diffusion des sels avec ou sans retard dans l'apparition de l'hémoglobine (observations n^{os} 21, 23, 24, 30, 36, 38).

Mais, fait intéressant à souligner, dans les syndromes pathologiques rentrant dans ces 2 cas, et même dans la plupart de ceux où les sels et l'hémoglobine apparaissent pour un nombre normal d'unités de digi-tonine, *on constate une diminution notable du pourcentage de sels sortis au début du processus hémolytique.*

Troisième cas : Accélération de la sortie des sels et de l'hémoglobine, cas rarement observé (observations n^{os} 20, 29).

Quatrième cas : *Dissociation absolue* entre la diffusion des sels et celle de l'hémoglobine, cas également rare. La diffusion des sels est accélérée, à l'opposé de celle de l'hémoglobine qui est retardée (observation n^o 37).

De tous ces cas pathologiques, les deux premiers de beaucoup les plus fréquents doivent nécessairement correspondre à la diminution de la perméabilité globulaire aux sels et à l'hémoglobine, vis-à-vis de la digitonine. Le troisième cas doit de même correspondre à une augmentation globale de la perméabilité globulaire vis-à-vis toujours de la digitonine.

Ces considérations appliquées aux quelques cas que nous avons eu la possibilité d'examiner, sans nous autoriser à des conclusions nettes, en raison des résultats discordants correspondant à des syndromes cliniques voisins, permettent néanmoins d'esquisser quelques orientations de groupement par rapport à l'érythro dialyse.

C'est ainsi que dans les *azotémies* (observations n^{os} 31, 32, 33, 34) nous constatons un parallélisme assez régulier entre le taux de l'urée sanguine et le

degré de l'imperméabilité globulaire. En rapprochant cette constatation de l'allongement considérable de la cinélyse des azotémiques, on doit souligner la concordance de l'allure de ces phénomènes ; (concordance qui n'a sans doute pas un caractère de nécessité rigoureuse puisqu'elle n'est pas généralement observée : nombreux sont en effet les cas où cinélyse et érythrodialyse ne présentent pas des variations de même sens). Quoi qu'il en soit, le fait de trouver de si importantes modifications tant de la cinélyse que de l'érythrodialyse chez les azotémiques indique nettement le caractère hémolytique de l'anémie des azotémiques.

Les cas d'*anémies de Biermer*, observations n^{os} 24 et 25) et d'*anémie pernicieuse* chez un paludéen (observation n^o 23) ne nous permettent pas d'arriver à des conclusions aussi nettes ; cependant on constate dans l'ensemble une certaine diminution de la perméabilité aux sels, qui se manifeste soit par le retard de leur apparition, soit par le faible pourcentage de sels diffusés avant l'apparition d'hémoglobine. Ce qui nous fait penser qu'il serait sans doute intéressant au point de vue pathogénique et peut-être thérapeutique d'étudier très attentivement le métabolisme chloruré des anémiques.

L'étude de l'érythrodialyse dans les *ictères par rétention* que nous avons examinés ne donne pas de

résultats homogènes. Seul le cas d'ictère très foncé pléïochromique par cancer de la vésicule (observation n° 15) a montré une augmentation considérable de l'imperméabilité aux sels et à l'hémoglobine.

Enfin nous croyons intéressant de mentionner encore le cas d'*hémoglobinurie paroxystique* (observation n° 36) dont nous avons déjà parlé au chapitre précédent ; l'étude de l'érythro dialyse du sang de ce malade a révélé une diminution importante de la perméabilité aux sels et à l'hémoglobine, ce qui vient encore confirmer l'hypothèse d'un processus hémolytique des globules eux-mêmes dans la pathogénie de cette affection.

Il nous reste encore à examiner les cas de *dissociation relative et absolue* entre la diffusion des sels et la sortie de l'hémoglobine. Nous avons constaté cette dissociation dans les observations n°s 15, 17, 19 et 37, qui correspondaient à des syndromes bien différents. Aussi préférons-nous n'en tirer aucune conclusion d'ordre pathologique. Par contre il peut être intéressant d'en étudier la portée physiologique. En effet, ces cas de dissociation laissent supposer qu'il n'y a pas *une* perméabilité, mais *des* perméabilités globulaires non seulement vis-à-vis de l'agent hémolysant, fait déjà bien connu, mais vis-à-vis des substances intraglobulaires qui diffusent, avec peut-être des seuils dif-

férents suivant ces substances ; et que le seuil correspondant à la diffusion des sels, bien qu'inférieur ou égal à celui de l'hémoglobine n'a pas de rapport direct avec celui-ci. Quant à l'hémoglobine, sa sortie, quand elle n'est pas secondaire à la diffusion des sels l'entraîne fatalement : ce qui n'est pas pour nous étonner, car, comme l'ont montré déjà beaucoup de travaux et les observations filmées de Comandon, il y a tout ou rien d'hémolyse en ce qui concerne la sortie de l'hémoglobine. Seule la dialyse des sels se comporte comme une diffusion progressive jusqu'à la sortie de l'hémoglobine, et doit être certainement un phénomène réversible, jusqu'à ce moment là.

D'autre part nous avons constaté et même démontré qu'il n'y avait aucun rapport entre la cinélyse et la fragilité globulaire mesurée par la méthode d'Hamburger. Ce fait associé à la constatation de l'absence de rapport entre la dialyse des sels et la sortie de l'hémoglobine nous permet donc de conclure que ces trois phénomènes : *cinélyse*, *dialyse des sels* et *fragilité globulaire* correspondent à trois facteurs différents du phénomène hémolytique. Et il est d'ailleurs fort probable que l'hémolyse comporte sans doute encore d'autre facteurs qui ne pourront être décelés que par le choix adéquat de nouvelles méthodes d'investigation.

En résumé l'étude de l'érythro dialyse nous a permis de constater plusieurs cas :

a) Diminution de la perméabilité globulaire aux sels et à l'hémoglobine.

b) Accroissement de la perméabilité aux sels et à l'hémoglobine

c) Dissociation des variations de perméabilités globulaires aux sels et à l'hémoglobine, fait qui laisse supposer qu'il n'y a pas de parallélisme entre ces deux aspects de l'hémolyse. En rapprochant cette constatation des résultats de la ciné lyse on est amené à supposer que le processus hémolytique est fonction de plusieurs facteurs dont l'étude nécessite l'emploi de différentes méthodes adéquates.

CHAPITRE VIII

CONCLUSIONS

I. — L'hémolyse se présente comme un phénomène très complexe dont on ne peut saisir les différents aspects qu'en multipliant les méthodes d'investigation; la seule mesure de la résistance globulaire ne suffit pas à déceler l'existence de troubles hémolytiques des globules rouges dans les différents syndromes cliniques rencontrés.

II. — La cinélyse, étude cinétique de l'hémolyse *in vitro*, nous renseigne sur les variations du temps d'hémolyse complète et sur le nombre relatif de globules rouges dont l'atteinte pathologique détermine ces variations.

III. — Pour un même sang, il n'y a pas une cinélyse mais des cinélyses suivant les substances hémolyzantes employées.

IV. — Dans la totalité des cas étudiés, à une exception près, l'accroissement du temps de cinélyse à

l'eau caractérise l'état pathologique des globules rouges.

V. — La cinélyse, nous ayant permis de déceler des troubles hémolytiques des hématies dans différents syndromes où la résistance globulaire demeurerait normale, semble éclairer d'une lumière nouvelle la pathogénie de ces syndromes, comme par exemple dans le cas des azotémies où l'accroissement du temps de cinélyse apporte un argument décisif en faveur d'un processus hémolytique responsable de l'anémie observée.

VI. — Méthode facile et rapide d'examen, la cinélyse est bien une méthode clinique qui peut fournir dans certains cas d'importants éléments de pronostic, et permettre d'autre part de suivre l'effet des thérapeutiques employées.

VII. — La cinélyse nous a permis d'identifier une forme bien spéciale d'anémie à résistance globulaire très augmentée associée à une cinélyse très courte.

VIII. — L'érythro dialyse, étude de la dialyse des sels intraglobulaires, nous a montré qu'en général, la sortie des sels précède la sortie de l'hémoglobine.

IX. — L'érythro dialyse a permis de mettre en évidence des variations plus ou moins importantes de la perméabilité globulaire aux sels dans différents syndromes pathologiques ; dans la majorité de ces syndromes, la perméabilité aux sels est diminuée.

X. — L'étude comparée de la résistance globulaire, de la ciné lyse et de l'érythro dialyse semble montrer nettement qu'il y a plusieurs processus bien caractérisés rentrant en facteurs dans le phénomène global et si complexe de l'hémolyse.

Vu : *le Doyen* :

G. ROUSSY.

Vu : *le Président* :

Maurice VILLARET.

Vu et permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris :

S. CHARLÉTY.

CHAPITRE IX

BIBLIOGRAPHIE

- ADAIR, BANCROFT, BOCK. — Hémolyse reversible. (*S. OF. Physiol.* 1921. p. 332.)
- ALLEN, A. and PONDER, E. — (*J. Physiol.* 66. 37. 1928.)
- ARRHENIUS, S. — (*Zeitsch J. Physik Chemie* BD. 487 1892.) Quantitative Laws in Biological Chemistry. (*London G. Bell et Sons.* 1915.)
- BANG. — (*J. Biochem Ztschr.* 16, p. 255, 1909.)
- BAYER. — (*J. Biochem.* 5. 368. 1907.)
- BENARD. — Fonction érythrolytique de la rate (Thèse, Paris 1912.)
- BLEIBTREU M. and BLEIBTREU L. — (*Pflugers Arch.* 51. p. 151. 1891-92.)
- BLUM. H. F. — (*Biol. bull.* 58, p. 224 1930 a.)
(*Biol. bull.* 59 p. 81 1930 b.)
- BOCKWOOD. — Phys. Chem. Aspects of hemolysis (*J. Imm. Baltimore* 1925. p. 741.)
- BODANSKY M. — (*J. Biol. Chem.* 82. p. 567. 1929.)
- BRINKMANN R. and E. VAN DAM. — (*Biochem. Ztschr.* 108. p. 35. 1920.)
- BRINKMANN. — Hémolyse reversible (*S. Phys. London* 1923. p. 204.)
- BROOK. S. C. — (*J. Gen. physiol.* 1, p. 61 1919.)
(*J. Gen. physiol.* 3, p. 169, 1920.)
(*J. Gen. physiol.* 7, p. 349 1925.)
(*J. Gen. physiol.* 8, p. 389, 1929.)

- BROOM BROWN. — Electric charge in its relation to hemolysis further observation (*Brit. J. Exp. Path.* Oct. 1930, p. 305.)
- BROWNING C. H. and T. G. MACKIE. — (*Ztschr. Immunitätsf.* 21 p. 422. 1914.)
- BRULE. — Les ictères hémolytiques acquis (*Thèse Paris* 1909.)
- BRULE, HILLEMAND et BONNARD. — (*Bull. et Mém. de la (Soc. Méd. des Hôp.* 9 juillet 1926.)
- BRULE, HILLEMAND et GAUBE. — Deux cas d'Hémogl. Par. Les difficultés du diagn. clin. et hématologique (*Id.* 12 février 1937.)
- BUNGE V. G. — Lehrb. d. physiol. u. pathol. (*Chemie Leipzig* 4. aufl. p. 228 1898.)
- CALUGAREANU. — Recherche de physiologie expérimentale et de chimie physique sur l'hémolyse (*Thèse Sc. Nat.* 1902.)
- CALUGAREANU et HENRI. — (*C.R. de la Soc. de Biologie.* p. 210. 1902.)
- CHICK H. — (*J. Hygiène* 8, p. 92 1908.)
(*J. Hygiène* 10, p. 237. 1910.)
- COLLINS and SCOTT. — (*AM. J. Physiol.* 101 p. 21. 1932.)
- COMANDON. FOMBRUNE. — Recherches cinématographiques sur le mécanisme de l'hémolyse. (*Soc. Biol.* 24 juillet 1926. p. 635.)
- COMMANDON. FOMBRUNE. — Contribution à l'étude du mécanisme de l'hémolyse. (*Arch. d'Anat. Micr.* 1929. p. 555.)
- DAVSON H. — (*Biochem J.* 28, p. 676 1934.)
- DEBRE, LAMY et Mme SHAMECK. — La maladie hémolytique. (*Ann. de Médecine*, n° 3, octobre 1936.)

- DIACONO. — L'hémolyse (*Maloine éd.* Paris 1934.)
- DUVAL. — Tension superficielle et volume globulaire.
(*Cr. Soc. Biol.* 3 déc. 1926. p. 1330.)
- EAGLE. H. — (*J. Gen. Physiol.* 12. p. 821. 1929.)
- EAGLE H. and C. BREWER. — (*J. Gen. physiol.* 12, p. 845, 1929.)
- EGE R. — (*Biochem. Ztschr.* 130, p. 99 1922 a.) (*Biochem Ztschr.* 130, p. 116 1922 b.)
- EIJKMANN C. — (*Folia Microbiol.* 1. p. 359. 1912.)
- EMMONS W. F. — (*J. Physiol.* 64. p. 215. 1927-28.)
- FABRE. SIMONNET. — Contribution à l'étude de l'hémolyse.
(*Ann. de Phys.* oct. 1926. p. 389.)
- FALIK Ed. — L'influence de l'antagonisme des ions sur l'hémolyse (*C. R. des séances de Soc. de Biol.* 1933.)
- FANG. — L'hémolytographie (*Thèse Paris* 1932. *Jouve Ed.*)
- FRICKE H. — (*J. Gen. physiol.* 6, p. 375 1923-24 a.)
(*J. Gen. physiol.* 6, p. 741 1923-24 b.)
(*Gold spring harbor symposia* 1, p. 117 1933.)
- FRICKE H. and H. CURTIS. — (*J. Gen Physiol. In press.* 1935.)
- FRICKE H. and S. MORSE. — (*J. Gen Physiol.* 9. p. 153. 1925-1926.)
- FROIN — Hématolyse et hématogenèse, bactériolyse et bactériogenèse (*Paris* 1910.)
- GENGOU O. — (*Arch. Internat de physiol.* 7, p. 132, 1908-1909.)
- GORDON A. S. — (*Quart. J. exp. physiol.* 23 p. 383 1933 a.)
(*Quart. J. exp. physiol.* 23. p. 399 1933 b.)
- GORTER E. and F. GRENDL. — (*J. exp. méd.* 41. p. 439. 1925.)

- GOUGH A. — (*Biochem. J.* 18, p. 202 1924.)
- GREEN. STERNBERG. — Absorption hémolysis. (*Proc. soc. exper. biol. et méd. N.-Y.* 1922 p. 289.)
- GRYNS. — (*Pfluger's arch. bd.* 63 1896.)
- HAMBURGER H.-J. — (*Arch. F. an physiol.* 466 1886.)
(*Ztschr. F. biol.* 28 p. 405, 1891.)
(*Centralblatt F. physiol.* 7, p. 161 1893.)
(*Z. F. biol.* 35, p. 252, 1897.)
(*Bd.* 1, p. 199-200 Wiesbaden 1902.)
(*Rap. au 13^e Congrès int. de médecine. Paris* 1900.)
(*J. de physiol. et de pathol. gen. Paris* 1900.)
- HEDIN. — (*Skandin. arch. F. physiol. bd.* 2 1891.)
(*Pflugers arch. bd.* 68 1897.)
- HEDON. — (*Arch. internat. de pharmacie et de thérapeutique* 1901 T. 8. p. 381. T. 9 p. 398.)
- HILL A. V. — (*Proc. roy. soc. B.* 106 p. 477. 1930.)
- HOEBER. — Physikalische Chemie der Zelle und der Gewebe.
- HOBER R. and O. NAST. — (*Biochem. Ztschem* 60 p. 131. 1914.)
- HOPPE-SEYLER F. — Handb. d. physiol. und pathol. chemischen Analyse (*Berlin* 6, *aufl.* p. 274, 1893.)
- HYDE R. R. and E. I. PARSONS. — (*AM. J. Hyg.* 7, p. 11. 1927.)
- JACOB M. H. — Permeability of the cell to diffusing substances (*In cowdry general cytology* p. 99. *University of Chicago press.* 1924.)
The exchange of material between the erythrocyte and its surroundings (*The harvey lectures series* 22, p. 146 1926-27.)
Osmotic properties of the erythrocyte. A simple

- method for studying the rate of haemolysis (*Biol. bull.* 58, p. 104. 1930.)
- The permeability of the erythrocyte (*Ergebn. D. physiol.* 7, p. 1, 1931 a.)
- Diffusion processes in non-living and living systems (*Proc. am. phil. soc.* 70, p. 167. 1931 b.)
- Osmotic haemolysis and zoological classification (*Proc. am. phil. soc.* 70, p. 363. 1931 c.)
- Osmotic properties of the erythrocyte. III. The applicability of osmotic laws to the rate of haemolysis in hypotonic solutions of non-electrolytes. (*Biol. bull.* 62, p. 178, 1932.)
- JACOBS M. H. and PARPART A. K. — (*Biol. bull.*, 60 p. 95 1931.)
- (*Biol. bull.* 62, p. 313 1932 a.)
- (*Biol. bull.* 63, p. 224 1926 b.)
- JOEL A. — (*Pflugers arch.* 161, p. 5 1915.)
- JORPES E. — (*Biol. chem. J.* 26, p. 1488 1932.)
- KEER S. E. — (*J. biol. chem.* 67, p. 689 1926 a.)
- (*J. biol. chem.* 67, p. 721 1926 b.)
- (*J. biol. chem.* 85, p. 47 1929.)
- KESTEN H. D. and T. F. ZUCKER. — *AM. J. physiol.* 87, p. 263 1928-29 a.)
- KOEPPE. — (*Arch. F. an u. physiol.* 1895.)
- (*Arch. F. an u. physiol.* 1899.)
- KOELER L. and Z. LAZAR. — (*Wien klin. wchnschr.* 40, p. 16 1927.)
- KRONIG B. and T. PAUL. — (*Ztschr F. Hyg. u. Infektskr.* 25, p. 1 1897.)
- KRUMBHAAR E. B. — (*Cowdry's special cytology* 1, p. 211 1928.)

- LANDSTEINER K. and JAGIC N. — (*Wien klin. wchnschr.* 17, p. 63 1904.)
- LAVERGNE et KISSEL. — Hémolyse par la saponine et cholestérogenèse étude *in vitro* (*Soc. biol. Nancy* 1935.)
- LOISELEUR. — Azotémie et chlorémie au cours de l'hémolyse (*C. R. de la Soc. de biol.* 1935.)
- LUMIERE. RETIF. — Hémolyse et tension superficielle (*L'avenir méd. mars* 1929, p. 69.)
- Mc CUTCHEON M. and B. LUCKE. — (*Physiol. rev.* 12 p. 68 1932.)
- Mc LEOD J. J. R. and E. PONDER. — (*J. physiol.* 77, p. 181 1933.)
- MACKIE T. J. — (*Trans roy. soc. so Africa* 8, p. 59 1919.)
- MADSEN T. and M. NYMAN. — (*Ztschr. hyg. infektker* 57, p. 388 1907.)
- MAX OKER BLUM. — Thierische Süfte und Gewebe in physikalisch chemischer Beziehung (*Pflugers arch. Bb.* 81, 1900, *Bd.* 79, 1900.)
- MAY. — Etudes sur les résistances globulaires (*Thèse Paris* 1914.)
- MOMIGLIANO LEVI. — Résultats des valeurs de la courbe par hémolyse osmotique (*Minerva medica.* 18 février 1936.)
- MILLAR W. G. — (*Quart. J. exp. physiol.* 15, p. 187 1925 a.)
(*Quart. J. exp. physiol.* 15, p. 253 1925 b.)
(*Proc. royal soc. B.* 99, p. 264 1926.)
- NOLF. — Hémolyse in Dictionnaire Richet 1909.
- ORAHOVATS D. — (*J. Physiol.* 61, p. 436 1926.)
- PAUL. T. — (*Biochem. Ztschr.* 18, p. 1 1909.)

- PAUL T. BIRSTEIN G. and REUSS. — (*Biochem. Ztschr.* 25, p. 367 1910 a.)
(*Biochem. Ztschr.* 29, p. 202 1910 b.)
(*Biochem. Ztschr.* 29, p. 249 1910 c.)
- PERREAU. — Les anémies des néphrites chroniques azotémiques (*Thèse Paris* 1937 *Degrange, éd.*)
- PIETTRE. CHRETIEN. — Etude biochimique de l'hémolyse (*Soc. de path. comp. janv.* 1927.) (*R. de path. comp. et d'hyg. gen. avril* 1927.)
- PIJPER A. — (*South Africa méd. rec. september* 27, p. 8. 1919.)
- PLATTNER F. and H. HINTNER. — (*Pflugers arch.* 224, p. 293 1936.)
- PONDER E. — (*Proc. royal soc. B.* 95, p. 382 1923.)
(*Proc. royal soc. B.* 95, p. 42 1924.)
(*Proc. royal soc. B.* 98, p. 484, 1925.)
(*Proc. royal soc. B.* 99, p. 461 1926.)
(*Proc. royal soc. B.* 101, p. 193 1927.)
(*The Mammalian red cell and the properties of haemolytic systems* Berlin 1934.)
(*Brit. J. Exp. biol.* 6, p. 387, 1928-29.)
(*Proc. royal soc. B.* 110, p. 1 1932 a.)
(*Proc. royal soc. B.* 110, p. 18 1932 b.)
(*Quart. J. Exp. physiol.* 23, p. 287 1933 a.)
(*Proc. royal soc. B.* 112, p. 298 1933 b.)
(*J. gen. physiol.* 17, p. 617 1934 b.)
(*J. physiol. in press* 1934 b.)
(*Proc. royal soc. B.* 116, p. 282 1934 c.)
(*Proc. soc. Exper. biol. and Méd.* 31, p. 562 1934 d.)
(*Physiological reviews* janvier 1936.)

- PONDER A. and A. S. GORDON. — (*Biochem J.* 28, p. 748. 1934.)
(*Proc. royal soc. B. in press* 1935.)
- PONDER E. and D. G. S. Mc LACHLAN. — (*Brit. J. exp. path.* 8, p. 267 1927.)
- PONDER E. and E. J. ROBINSON. — (*J. physiol. in press* 1934.)
- PONDER E. and G. SASLOW. — (*J. physiol.* 70, p. 18 1930 a.)
(*J. physiol.* 70, p. 169 1930 b.)
(*J. physiol.* 73, p. 267 1931.)
- PONDER E. and G. SASLOW and J. F. YEAGER. — (*Biochem J.* 24, p. 805 1930.)
- PONDER E. and J. F. YEAGER. — (*Biochem J.* 22, p. 703 1928.) (*Proc. royal soc. B.* 106 p. 506 1930 a.) (*J. exp. biol.* 7, p. 390 1930 b.)
- RAMSAY R. and C. O. WARREN. — (*Quart. J. exp. physiol.* 20, p. 213 1930.)
(*Quart. J. exp. physiol.* 22, p. 49 1932.)
(*Quart. J. exp. physiol.* 24, p. 153 1934.)
- REICH F. — (*Ztschr F. Klin méd.* 90, p. 329 1921.)
- RIBIERRE. — L'hémolyse et la mesure de la R. G. dans l'ictère (*Thèse Paris* 1902.)
- ROTH. — (*Centralbl. F. physiologie* bd. 72, 1897.)
- RYWOSCH D. — (*Pflugers arch.* 116, p. 229 1907.)
- SASLOW G. — (*J. physiol.* 74, p. 262 1932.)
- SCAFFIDI. — Specific hemolysis *in vitro* and *in vivo* rapid disappearance in circulating blood of intravenous infections of hemolysin. (*Riv. di pat. sper. août* 1930.)
- SCHAMECK S. — La maladie hémolytique (*Thèse Paris* 1936.)
- SCHELLER R. — (*Cent. Bakt.* 56, p. 120 1910.)

- SIEBECK R. — (*Pflugers arch.* 148, p. 443 1912.)
- STEWART G. N. — (*J. phys.* 24, p. 211 1899 a.)
(*J. phys.* 24, p. 356 1899 b.)
- STEWARTS. — (*Centrabl. F. physiologie Bd.* 72 1897.)
- STEWART SCHROEDER. — Hémolyse reversible (*Amer. J. of phys.* 1925, p. 238.)
- STIEFFEL. — Contribution à l'étude des hémoglobinuries (*Thèse Paris* 1928.)
- SUZUKI S. — (*Fol. haematol.* 26, p. 1 1921.)
- TANGL. et BUGARSKY. — (*Pflugers arch. bd.* 72, 1897.)
- THIELE F. H. and M. EMBLETON. — (*J. Path. and bact.* 19, p. 372 1914-1915.)
- VAQUEZ. — (*Soc. de biol.* 1898.)
- WEISSENBACH. — Etude comparée de quelques propriétés biol. du sérum et des hématies (*Thèse Paris* 1914.)
- WIDAL et ABRAMI. — Nouveau traité de médecine (*Masson édit.*)
- WIDAL. ABRAMI et BRISSAUD. — (*C. R. de la soc. de biol.* 1913.)
- WIDAL. ABRAMI et BRULE. — Hémolyse par fragilité globulaire et hémolyse par action plasmatique (*Soc. biol.* 1907, p. 348.)
- YAGI. S. — (*Arch. F. exp. path. u. pharm.* 64, p. 149 1911.)
- YEAGER J. F. — (*Gen. physiol.* 11, p. 779 1928.)
(*Quart. J. exp. physiol.* 19, p. 219 1929.)
(*J. physiol.* 96, p. 484 1931.)

TABLE DES FIGURES ET TABLEAUX

Fig. 1	26
Fig. 2	30
Fig. 3	40
Fig. 4	42
Fig. 5	44
Fig. 6	49
Fig. 7	63
Fig. 8	73
Fig. 9	75
Fig. 10	79
Fig. 11	95
Fig. 12	99
Fig. 13	104
Fig. 14	110
Tableau des résultats obtenus	
dans les sangs normaux.	111
Tableau des résult. obtenus	
dans les sangs pathologiques.	112
Fig. 15	119
Fig. 16	121
Fig. 17	124
Fig. 18 (graphique des moyennes des résultats).	132

TABLE DES MATIERES

CHAPITRE I	— <i>Introduction</i>	1
CHAPITRE II	— <i>Historique</i>	6
CHAPITRE III	— <i>Description des techniques employées.</i>	
	Mesures de la cinélyse	13
	Mesure de la résistance électrique	20
	Valeur des méthodes employées. Dis-	
	cussion	23
CHAPITRE IV	— <i>Observations</i>	33
	1 ^{er} groupe : sang normal	39
	2 ^e groupe : sangs pathologiques	59
CHAPITRE V	— <i>Interprétation des courbes de cinélyse.</i>	113
CHAPITRE VI	— <i>Intérêt physio pathologique de la ci-</i>	
	<i>nélyse</i>	129
CHAPITRE VII	— <i>L'érythrodialyse</i>	143
CHAPITRE VIII	— <i>Conclusions</i>	151
CHAPITRE IX	— <i>Bibliographie</i>	155
TABLE DES FIGURES ET TABLEAUX		165
TABLE DES MATIÈRES		167

IMPRIMERIE DE LA LIBRAIRIE LIPSCHUTZ.
